Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie
und Röntgendiagnostik
(Direktor: Prof. Dr. F. Heß)
im Radiologie-Zentrum
(Direktoren: Prof. Dr. Dr. E. H. Graul und Prof. Dr. F. Heß)
der Universität Marburg/Lahn

ZWANZIG JAHRE ERFAHRUNGEN UND ERGEBNISSE DER BEHANDLUNG MALIGNER EPIPHARYNXTUMOREN

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

HELMUT LUDWIG LÖHR

aus Brilon/Wald

Marburg 1978

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg

Klinik und Poliklinik für Strahlentherapie
und Röntgendiagnostik
(Direktor: Prof. Dr. F. Heß)
im Radiologie-Zentrum
(Direktoren: Prof. Dr. Dr. E. H. Graul und Prof. Dr. F. Heß)
der Universität Marburg/Lahn

ZWANZIG JAHRE ERFAHRUNGEN UND ERGEBNISSE DER BEHANDLUNG MALIGNER EPIPHARYNXTUMOREN

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades der gesamten Medizin

dem Fachbereich Humanmedizin
der Philipps-Universität Marburg
vorgelegt von

HELMUT LUDWIG LÖHR

aus Brilon/Wald

Marburg 1978

Druck: Görich & Weiershäuser, Marburg

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Angenommen vom Fachbereich Humanmedizin der
Philipps-Universität Marburg am 24. November 1978

gedruckt mit Genehmigung des Fachbereichs

Dekan: Prof. Dr. med. F. Neurath
Referent: Prof. Dr. med. F. Heß
Correferent: Prof. Dr. med. O. Kleinsasser

Meinen Eltern
und
meiner lieben Frau
gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.	EINLEITUNG	1
2.	ALLGEMEINER TEIL	2
	2.1. Häufigkeit der Epipharynxtumoren	2
	2.2. Anatomische Verhältnisse	4
	2.3. Tumorsitz, Ausbreitung und Metastasierung	5
	2.4. T N M - Klassifikation (UICC)	7
	2.5. Histologie	8
	2.6. Symptomatik	9
	2.7. Diagnostische Möglichkeiten	11
	2.8. Therapie	12
	2.9. Epidemiologie und Ätiologie	15
	2.1o. Eigene Beobachtungen - Alter, Geschlecht, Therapie und Verlauf	17
3.	SPEZIELLER TEIL	20
	3.o Einleitung	20
	3.1. Auswertung von Überlebenskurven bei tödlich verlaufenden Erkrankungen.	21
	3.1.1. Erwartungswert und Streuung	21
	3.1.2. Vertrauensbereich einer Überlebenskurve	30
	3.1.3. Vergleich von zwei oder mehreren Überlebensgeraden	36
4.	TABELLEN UND ABBILDUNGEN	39
5.	ZUSAMMENFASSUNG	55
6.	LITERATURVERZEICHNIS	57

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546010_0068

1. EINLEITUNG

In der vorliegenden Arbeit soll im allgemeinen Teil versucht werden eine Zusammenstellung des derzeitigen Wissensstandes über die bösartigen Epipharynxtumoren zu geben. Es kann jedoch kein Anspruch auf Vollständigkeit erhoben werden.

Obwohl dieser Tumor selten vorkommt, ist das Schrifttum sehr umfangreich.

Von über achthundert bearbeiteten Literaturhinweisen konnten nur die wichtigsten in den Rahmen dieser Arbeit passenden Texte berücksichtigt werden.

Im speziellen Teil wird über die Ergebnisse berichtet, die an der Marburger Strahlenklinik bei achtundfünfzig Patienten mit bösartigen Epipharynxtumoren erzielt wurden.

Darüberhinaus soll versucht werden, die Überlebenschancen der Patienten für die Zukunft abzuschätzen.

Dies erfolgte mit Erstellung von Überlebenskurven und ihrer statistischen Auswertung.

2. ALLGEMEINER TEIL

2.1. Häufigkeit der Epipharynxtumore

Der Prozentsatz der im Nasenrachenraum gelegenen Geschwülste liegt nach den europäischen Tumorstatistiken der HNO-Kliniken bei etwa 6% (1).
Die Todesfälle durch Epipharynxmalignome belaufen sich dabei auf knapp o,5% (27, 33).
Betroffen werden alle Altersgruppen mit einer Bevorzugung des 5. und 6. Lebensjahrzents.
Bei allen Autoren überwiegt das männliche Geschlecht, jedoch schwanken hier die Angaben von 1,3 : 1 bis 3:1 (2,18,23,53).
Ist das Epipharynxmalignom bei uns selten, so kann man diese Erkrankung bei den Anliegerländern des Chinesischen Meeres als Volkskrankheit bezeichnen. Dort kommen auf 1oo ooo Einwohner pro Jahr 1o - 25 Krankheitsfälle beim Mann - das entspricht etwa 3o% der Krebsfälle - bei der Frau sind es 5 - 12 Krankheitsfälle - entsprechend 5% der Malignome (UICC 1967).
Auf der folgenden Seite sind in Tabelle 1 die Alters- und Geschlechtsverteilung sowie Fallzahl einiger wichtiger Statistiken über das Epipharynxmalignom einschließlich eigener Fälle dargestellt.

TABELLE I

AUTOREN	Fall-zahl	Durch-schnitts-alter	Niedriges und höchstes Alter	Stärkste Altersgruppe	Verhältnis männlich : weiblich
Albrecht [1959]	127	Ca 5o,5 Sa 45,8			1,5 : 1,o
Berdal und Poppe [1961]	73				1,3 : 1,o
Cenci [1959]	249		1o - 9o	5o - 6o	2,o : 1,o
Chakravorty [196o]	42o			4o - 5o	3,o : 1,o
Fletcher u.a. [1959]	1o2			5o - 59	2,5 : 1,o
Gotdfredsen [1944]	673	49			2,o : 1,o
Ormerod [1959]	217	54,8		5o - 65	2,o : 1,o
Vaeth [196o]	82	49,6	2 - 77		2,5 : 1,o
Wang u.a. [1971]	17o			5o - 7o	2,5 : 1,o
Eigene	58	Ca 59,3 Sa 57,6	6 - 8o	45 - 65	2,o : 1,o

2.2. Anatomische Verhältnisse

Der Pharynx gliedert sich in drei Etagen:

1. Epi- oder Nasopharynx (Nasenrachen)
2. Mesopharynx (Mundrachen)
3. Hypopharynx (Kehlkopfrachen)

Der Epipharynx, oberster Abschnitt des Rachens, bildet die Fortsetzung des Cavum nasi und wird deshalb auch als Nasopharynx bezeichnet. Unten, wo der Epipharynx ohne sichtbare Grenze in den Mesopharynx übergeht, bildet das Niveau des weichen Gaumens die gedachte Trennungslinie. Das Dach wird von Teilen der Schädelbasis und zwar vom Keilbein und vom Clivus gebildet, nach hinten wird er von dem Bogen des Atlas und seitlich durch die Weichteile des Halses begrenzt.
An den Seitenwänden des Epipharynx finden sich hinter jeder Choane, in Verlängerung des unteren Nasenganges, die Tubenmündungen mit den nach dorsal vorspringenden Tubenwülsten. Zwischen Tubenwulst und hinterer Rachenwand findet sich eine kleine, schmale Vertiefung, die Rosenmüllersche Grube.
Arteriell wird die Epipharynxregion von der Arteria pharyngea ascendens versorgt, einem Ast der Arteria carotis externa. Die Venen, die in diesem Abschnitt den Plexus venosus pharyngeus bilden, haben Anastomosen mit den Vv. meningeae, pterygoideae und pterygopalatinae die dann über die Vv. pharyngeae in die Vena jugularis interna abfließen.
In allen drei Etagen des Pharynx verlassen die Lymphgefäße die Wand in einer bestimmten Gegend:

1. an der hinteren und oberen Rachenwand

2. im Bereich des Recessus piriformis

3. in der Gegend der Gaumenmandeln

Die Lymphbahnen des Epipharynx fließen zum größten Teil über den hinteren, oberen Abflußweg in die retropharyngealen Lymphknoten oder direkt in die obersten tiefen jugularen und in Lymphknoten entlang des Nervus accessorius.

Bei der Tumorausbreitung aus diesem Gebiet kennt man drei Regionen, die für die Diagnose und die Therapie von Wichtigkeit sind.

1. Waldeyerscher Rachenring
2. Lymphknotenring am Übergang vom Kopf zur Halsregion (Lnn. occipitales, retroauriculares, parotidei, submentales, retropharyngei und sublinguales)
3. Die eigentlichen Halslymphknoten,die sich in eine laterale und eine mediale Gruppe aufteilen. Besonders wichtig sind hier die lateralen Halslymphknoten, die sich im Verlauf des Musculus sternocleidomastoideus finden lassen.

2.3. Tumorsitz, Ausbreitung und Metastasierung

Als Ausgangspunkt maligner Entartung scheinen das Epipharynxgewölbe mit der Hinterwand, die angrenzende Seitenwand und die Rosenmüllersche Grube am häufigsten betroffen zu sein (2,23,27). Von hier können Malignome ulcerierend in Richtung Schädelbasis, in die Regio pterygoidea, in die Orbita oder auch in die Nebenhöhlen einbrechen.

Auch eine Häufung der Fälle im ventralen Teil des Nasopharynx war festzustellen, was therapeutische Konsequenzen zur Folge haben sollte. Nach KUP und LANGE [1969] soll die Prognose für die Tumoren des Epipharynxdaches günstiger sein als für diejenigen des Seitenraumes, da sie häufig in den parapharyngealen Raum einwachsen (33). Von dort aus ist neben dem Einwuchern in die Felsenbeinpyramide und/oder Prozessausbreitung zur mittleren Schädelgrube eine Frühmetastasierung wegen des dichten lymphatischen Abflußsystems leicht möglich.

Die Metastasierung auf dem Lymphwege ist, neben der Ausbreitung in die Umgebung per continuitatem, für das klinische Vorgehen am wichtigsten.

Die überwiegende Mehrzahl der Autoren geben den Befall der Halslymphknoten mit mehr als 5o% an, wobei eine ausgesprochene Seitenbetonung auffällt, die von dem jeweiligen Sitz des Tumors abhängig zu sein scheint. Bei Tumoren der Epipharynxmitte ist mit bilateralem Lymphknotenbefall zu rechnen (2,21,24,33). GAUWERKY [1972] gibt in seiner ausführlichen Arbeit einen signifikant häufigeren Befall der linken Epipharynxhälfte an (24). Bei negativem Palpationsbefund ist ein Lymphknotenbefall nicht auszuschließen, da eine erste wichtige Lymphknotengruppe im Winkel zwischen lateraler Epipharynxwand und Schädelbasis liegt und von außen nicht zu tasten ist.

Die Angaben über Fernmetastasen sind sehr unterschiedlich. Sie reichen von 34,7% (16,33) bis 8,5% (2,4) des betroffenen Krankengutes.

Überwiegend finden sich Metastasen im Skelettsystem, es folgen der Häufigkeit nach Lungen-, Mediastinum - und Lebermetastasen (4).

2.4. Die T N M - Klassifikation (UICC)

Um den therapeutischen Erfolg beurteilen zu können ist die gleichartige Erhebung des Tumorbefundes besonders wichtig, hinzukommen die genauen Verlaufskontrollen, Erfassung von Rezidiven und die Berechnung von Überlebenszeiten.

Für die Erfassung der Epipharynxmalignombefunde hat die UICC 1973 folgendes Schema entworfen (46, 73):

T = Primärtumor

T_o = Kein Primärtumor nachweisbar

T_{1s} = Präinvasives Ca, sog. Carcinoma in situ

T_1 = Der Tumor beschränkt sich auf eine Region

T_2 = Der Tumor erstreckt sich über zwei Regionen

T_3 = Ausdehnung des Tumors über den Nasopharynx hinaus, ohne den Knochen anzugreifen

T_4 = Ausdehnung über den Nasopharynx hinaus mit Infiltration des Knochens und/oder des knorpeligen Anteils der Eustachischen Röhre.

N = Regionale Lymphknoten

N_o = Keine palpablen Lymphome

N_1 = Bewegliche homolaterale Lymphome

N_{1a} = Lymphknoten scheinen nicht befallen

N_{1b} = Lymphknoten scheinen befallen

N_2 = Bewegliche kontralaterale oder bilaterale Lymphome

N_{2a} = Lymphknoten scheinen nicht befallen

N_{2b} = Lymphknoten scheinen befallen

N_3 = Fixierte Lymphome

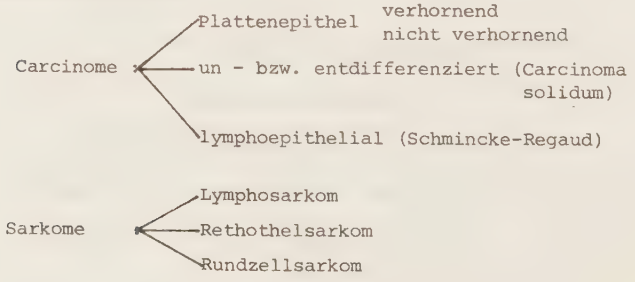
M = Fernmetastasen

M_o = Keine Fernmetastasen nachweisbar

M_1 = Fernmetastasen vorhanden

2.5. Histologie

Trotz der in der Literatur teilweise verwirrenden Zuordnung bezüglich der feingeweblichen Unterschiede von Epipharynxmalignomen, findet man bei allen Autoren ein Überwiegen der Carcinome, das im Verhältnis mit den Sarkomen etwa 3: 1 ausmacht (3).
Hierbei muß man berücksichtigen, daß in früheren Arbeiten teilweise das lymphoepitheliale Carcinom den Sarkomen zugerechnet wurde und somit eine Verzerrung in den Statistiken zugunsten der Sarkome entstand.
Versucht man die im Schrifttum angegebenen Histologieformen auf einen Nenner zu bringen, so kommt man zu folgendem Ergebnis:



Auf die Sonderformen wie malignes Chordom, die geschwulstähnlichen Veränderungen des lymphatischen Gewebes bei Systemerkrankungen wie zum Beispiel das leukämische Infiltrat oder das Brill-Symmers-Lymphoblastom soll hier in diesem Rahmen nicht weiter eingegangen werden, da sie extrem selten sind.

2.6. Symptomatik

Schon TROTTER (49) hat 1911 die charakteristischen Zeichen des Epipharynxmalignoms in der folgenden Trias zusammengefaßt : Gesichtsschmerz, Schwerhörigkeit und Motilitätsstörung des Gaumensegels. Da diese Symptome jedoch sehr dezent sein können, ist es nicht verwunderlich, daß die Mehrzahl der Patienten mit einer Lymphknotenschwellung am Halse als erstes Zeichen zum Arzt kommen. Weiterhin können Behinderung der Nasenatmung, blutig seröser Ausfluß aus der Nase oder dauernder Kopfschmerz ein Hinweis für ein Nasopharynxmalignom sein (3,23,45,52).

Den ophthalmo - neurologischen Symptomen wird in den neueren Schriften mehr Aufmerksamkeit gewidmet (1o,33, 41) .

Da nach dem anatomischen Aufbau des Nasenrachens für die Tumorausbreitung zwei Wege in Frage kommen,

1. in Richtung Schädelbasis
2. nach der Seite in die Halsweichteile

erklärt sich die Möglichkeit der intra- als auch der extrakraniellen Hirnnervenausfälle.

Durch das dicht über der Rosenmüllerschen Grube gelegene Foramen lacerum, aber auch durch den benachbarten Canalis pterygoideus gelangt der Tumor intrakraniell in den Sinus cavernosus, wo er die Hirnnerven III, IV und VI antrifft und so die typischen Lähmungen auslöst (33).
Der seitliche Ausbreitungsweg kann in Richtung Tonsille gehen, aber auch an der Ohrtrompete entlang führen und auf den 2. und 3. Trigeminusast stoßen. Typisch sind dann die einseitigen Gesichtsschmerzen. Wenn durch den Tumor der Keilbeinflügel zerstört wird und der Prozess bis dicht an das Foramen ovale reicht, bilden die Carotis interna und die Hirnnerven IX N. glossopharyngeus, X N. vagus, XI N. accesorius und XII N. hypoglossus einen empfindlichen Angriffspunkt. Es kommt dann zu Gaumensegellähmungen, Störung der Geschmacksempfindungen, Schluckbeschwerden, Schiefhalsbildung, Atrophie einer Zungenhälfte und Zug der Zunge zur gesunden Seite hin (17,35).
Im Vordergrund der ophthalmo-neurologischen Symptomatik stehen die Reizerscheinungen des Trigeminus mit 7o% (27,36) und Störungen der V. und VI. Nerven mit 22% (17).
Man muß als Arzt bei einem Patienten mit ein- oder beidseitiger Halslymphknotenschwellung in Verbindung mit Blutabsonderung aus der Nase, einseitigen Hörstörungen und/oder Gesichtsschmerzen an ein Epipharynxmalignom denken. Es ist bedauerlich wenn man die in der Literatur angegebenen Zeiträume zwischen dem Auftreten der Symptomatik und der Diagnosefindung betrachtet - vergehen doch 6 - 12 Monate - wertvolle Zeit,die ungenutzt verstreicht (2,17,25,52).

2.7. Diagnostische Möglichkeiten

Obwohl die Therapie des Epipharynxmalignomes immer mehr zur Domäne des Radiologen wird (7), steht ganz außer Frage, daß der HNO-Arzt in Verbindung mit dem Neurologen entscheidend zur Diagnosestellung beiträgt. Mit Hilfe der Postrhinoskopie, unterstützt durch Untersuchungen in Oberflächenanästhesie oder Narkose mit Vorziehen des Gaumens, Entnahme einer Biopsie und Austasten des Nasenrachens ist in den meisten Fällen eine Klärung möglich. Bei verdächtiger Symptomatik, besonders Halslymphknoten - Metastasen, für die kein Primärtumor ausgemacht werden kann, müssen wiederholt Biopsien aus dem Nasopharynx entnommen werden, auch wenn dort kein verdächtiger Befund zu erkennen oder zu fühlen ist (1). Die Röntgenuntersuchung ist zwar unentbehrlich zur Einschätzung der Tumorausdehnung und zur Bestrahlungsplanung, ermöglicht aber keine Frühdiagnosen, da der Nachweis von Knochen - oder Weichteilveränderungen schon ein fortgeschrittenes Stadium bedeutet. Beurteilt werden hier Ausweitung und unscharfe Begrenzungen des Foramen ovale, Usuren des Processus pterygoideus und Arrosionen im Bereich des Foramen spinosum et lacerum der erkrankten Seite, die Hinweise für eine bösartige Neubildung sind. Jedoch kann sich auch die Geschwulst selbst als weichteildichter Schatten innerhalb des Nasenrachens sowohl auf der axialen, als auch auf der seitlichen Aufnahme der Schädelbasis abbilden (43, 44).

Eine weitere Verbesserung der Röntgendiagnostik ist die Tomographie.

ALBRECHT [1959] empfiehlt als Untersuchungsstandard die Anfertigung axialer und seitlicher Aufnahmen der Schädelbasis, bitemporale Schichtung und eventuell ergänzende Stereoaufnahmen, die präzise anatomische Orientierung erlauben (2) .

Inwieweit sich die in jüngster Zeit entwickelte Computer-Tomographie in diesem Gebiet bewährt, bleibt abzuwarten.

Auch die Gammastrahlen - Feldkontrollaufnahmen haben sich in diesem Zusammenhang als hilfreich erwiesen.

Zum Schluß dürften in diesem Zusammenhang die von FROMMHOLD und GAUWERKY [1972] verwendeten anatomischen Schemata gut geeignet sein, die Geschwulstausbreitung in drei Ebenen zu dokumentieren - und dies nicht nur im Rahmen der praetherapeutischen Diagnostik, sondern auch als Verlaufs- und Erfolgskontrolle (23).

2.8. Therapie

Da im allgemeinen die chirurgischen Möglichkeiten sehr begrenzt sind, läßt sich in der neueren Literatur immer mehr der Trend zu alleiniger Strahlentherapie erkennen (7,36).

Vor allem weil in den letzten 15 Jahren erhebliche Verbesserungen der Bestrahlungsmöglichkeiten entwickelt und eine vertiefende Kenntnis der strahlenbiologischen Grundvorgänge erworben wurde.

Die Entwicklung ging über die 2oo KV Röntgentiefentherapie, Versuche der intrakavitären Bestrahlung mit Radionukliden in Kombination mit Distanzbestrahlung (2,15,55), bis hin zur Telekobaltbestrahlung und 15 MeV - Röntgenstrahlen. Hier bewirkt die ultraharte Strahlung außer der leichter erzielbaren höheren relativen Tiefendosis eine homogenere Herddosis in den unterschiedlich dichten Geweben bei gleichzeitiger Schonung der Hautoberfläche durch den Aufbaueffekt (4,34). Aus dieser Eigenschaft resultiert die Möglichkeit zu höherer Dosierung und somit zu einer radikaleren Bestrahlung. Auch bei Rezidiven, die recht häufig auftreten, ist trotz vorbestrahlter Haut eine neuerliche Strahlentherapie möglich (4o,42,54). Die Bestrahlungstechnik muß gewährleisten, daß das Tumorgebiet einschließlich der Schädelbasis homogen mit der Herdmaximaldosis erfaßt wird. Dabei muß beachtet werden, daß die empfindlichen Nachbarorgane wie Augen, Halsmark und Kiefergelenke möglichst geschont werden. Während ARNDT [1973] die erforderliche Gesamtherddosis von 6.ooo rd empfiehlt, gibt FLETCHER [1973] für das Plattenepithelcarcinom 7.ooo rd, für das Reticulumzellsarkom 6.ooo rd und für das Lymphosarkom 4.5oo rd als nötige Tumordosis an (5,2o). Die Mehrzahl der Autoren bestrahlt mit langen opponierenden Seitenfeldern unter Einschluß der oberen abführenden Lymphwege (8,24,26,37,38). Um stärkere Schleimhautreaktionen zu verhindern wird neben einer Antibiotika - Zusatzbehandlung (57) das Split - Course - Verfahren, eine Unterbrechung der Strahlenbehandlung nach ca. 4.ooo rd für 2 - 4 Wochen mit anschließender Aufsättigung zum Dosisoptimum angewandt (7,22,32,37,45,57).

2.9. Epidemiologie und Ätiologie

Auch wenn das Epipharynxmalignom in unseren Breiten sehr selten ist, ist das Interesse der Wissenschaftler groß, da wie kaum bei einer anderen Tumorart genetische, rassische und exogene Noxen erkennbar sind.
Insbesondere die geographische Verteilung sowie das stete Auffinden des Epstein - Barr Virus bei solchen Kranken haben die Onkologen aktiviert.
Natürlich hat es auch an Spekulationen nicht gefehlt, mit denen man versuchte umgebungsspezifische Noxen wie Hausdünste, Opium, Schnupftabak oder Insektenvernichtungsmittel für die Induktion dieser Tumorart verantwortlich zu machen. Diesen Hypothesen widersprechen zwei Tatsachen: Die Seltenheit der Tumorart bei Bevölkerungsschichten, die unter den gleichen Voraussetzungen leben und das gehäufte Auftreten bei Personen, die nicht den oben genannten Noxen ausgesetzt sind.
Schon wahrscheinlicher trifft die von HO [1971] gemachte Beobachtung zu, daß gehäufte Nahrungszufuhr von Nitrosaminen in Form von gesalzenem Trockenfisch, der von den Chinesen häufig verzehrt wird, ein höheres Erkrankungsrisiko bedingt (31). Zeigt diese Stoffgruppe bei Tierversuchen doch eine hohe karzinogene Wirksamkeit, die jedoch erst durch organspezifische Enzyme zustande kommt.
Bei folgenden Populationen wurden diese Verbindungen regelmässig wiedergefunden: In Südostasien bei gesalzenem Trockenfisch und in Kenia bei einer bestimmten Getreideart - in Gegenden also wo das Epipharynxmalignom gehäuft auftritt.

Eine relativ hohe Erkrankungsrate im Vergleich zu europäischen Verhältnissen (o,4 - o,6/1oo ooo Einw.) findet sich bei den Chinesen der südlichen Provinzen (1o - 2o/1oo ooo Einw.) um Kwangtung, Fukien und Kwangsi, während das Erkrankungsrisiko um so mehr zurückgeht je weiter man in die nördlichen Provinzen Chinas kommt. Auch in bestimmten Ländern Zentralafrikas (Sudan, Kenia) besteht ein höheres Erkrankungsrisiko (12,13).

Im Gegensatz dazu tritt das Epipharynxmalignom in Japan und Indien viel seltener auf. Je größer die Beimischung chinesischen Blutes, um so größer die Chance zu erkranken.

Bei Chinesen, die nach Kalifornien ausgewandert sind - dort befindet sich eine Populationsdichte von 18o ooo - fand man anläßlich einer Studie heraus, daß die Erkrankungsrate in der ersten Generation zwar etwas abnimmt, aber immer noch beträchtlich über der, der weißen Rasse liegt und somit ein genetischer Faktor nicht auszuschließen ist (9).

Die Tatsache, daß bei Patienten mit einem Epipharynxmalignom immungenetische Studien im Rahmen der Transplantationsantigene eine signifikante Zunahme von HL - A2 und ein unspezifisches Defizit der für den zweiten HL - A Locus bestimmten Antigene gefunden wurde,untermauert die Hypothese einer genetischen Prädisposition (28, 47).

Den wohl interessantesten umgebungsbedingten Faktor stellt das Epstein-Barr Virus dar. DE-THE und GESER [1974] haben bei praktisch allen Epipharynxmalignompatienten erhöhte Antikörpertiter gegen das Epstein-Barr Virus gefunden, unabhängig von ihrer rassischen oder geographischen Herkunft (14,29,3o).

Neben der elektronenmikroskopischen Identifizierung des Virus bei Probeexcisionen aus solchen Tumoren, fand sich bei serologischen Untersuchungen ein 1o-fach höherer Antikörpertiter, als er zum Beispiel beim Burkitt-Lymphom gefunden wird, welches in einem bestimmten Teil Afrikas endemisch ist und bei dem man das aus der Herpesgruppe stammende Epstein-Barr Virus als ätiologischen Faktor vermutet (39).

Ob das Virus ein nötiger Cofaktor oder ein Begleitvirus ist, bleibt bis jetzt unbeantwortet, kann es doch auch aus dem Pharynx gesunder Individuen isoliert werden. Trotz seiner Allgegenwart ist das E B V als ein möglicher ätiologischer Faktor zu betrachten, der in Verbindung mit genetischen und/oder ernährungsbedingten Besonderheiten zu einem Epipharynxmalignom führen kann.

Inwieweit immunologische und epidemiologische Untersuchungen in den nächsten Jahren Klarheit über die Entstehung solcher Tumoren bringen, bleibt abzuwarten.

2.1o. Eigene Beobachtungen - Alter, Geschlecht, Therapie und Verlauf

An der Marburger Strahlenklinik wurden von 1956 bis 1976 insgesamt 6o Patienten mit Epipharynxtumoren bestrahlt. Zwei Erkrankte mit Speicheldrüsenmischtumoren wurden bei der weiteren Beurteilung ausgeschlossen, so daß nur 58 Epipharynxmalignompatienten zur näheren Betrachtung zu Verfügung standen. Davon waren 39 Männer und 19 Frauen, entsprechend einem Verhältnis von 2 : 1. Das Durchschnittsalter betrug zum Zeitpunkt der Diagnosestellung 58 Jahre, dabei war die Altersgruppe von 45 - 65 Jahren am stärksten betroffen, der jüngste Patient war sechs Jahre, der älteste achtzig Jahre alt.

Die histologische Untersuchung sicherte in 2o Fällen Carcinome vom undifferenzierten Typ, in 16 Fällen Plattenepithel- und in 5 Fällen ein lymphoepitheliales Carcinom. Sie wurden in den Tabellen und Abbildungen zur Überlebenswahrscheinlichkeit wegen der geringen Anzahl vernachlässigt. Dabei lebte ein Patient nur 11 Monate, drei mindestens 4 1/2 Jahre und ein Patient mindestens 15 Jahre, d.h. bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes.

Bei 17 Patienten wurden Malignome der Gruppe Sarkome gefunden, wobei das lymphoretikuläre Sarkom (12x) weit häufiger war.

Bei den Epipharynxmalignompatienten wurde in einem Fall nur operiert, erst nach 12 Monaten folgte nach Auftreten eines Rezidives die Bestrahlung.

In 5 Fällen erfolgte die Resektion des Tumors soweit als möglich mit Ausräumung der Halslymphknoten auf der betroffenen Seite und nachfolgender Radiatio. In weiteren 7 Fällen wurde eine Probeexcision mit Neckdissection der befallenen Seite und anschließender Strahlenbehandlung durchgeführt. Die restlichen 45 Patienten wurden nach der P.E. der alleinigen Strahlentherapie zugeführt.

Das Krankengut der T N M - Klassifikation zugeordnet, kamen nur 2 Patienten mit lymphknotenschwellung, ohne daß zunächst ein Epipharynxmalignom gefunden wurde, entsprechend $T\ N_{1b}M_o$, sechs Kranke mit einem Epipharynxmalignom und/oder einem Lymphknotenbefall $T_1N_oM_o$ bzw. $T_1N_1M_o$ und 5o Patienten mit einem Stadium grösser als $T_2N_1M_o$ zur Aufnahme, wobei 27 beidseitig, 15 rechts- und 16 Patienten linksseitig von dem Tumor befallen waren, bezogen auf das Ausbreitungsgebiet und die befallenen Lymphknoten.

Von 1956 bis 1959 wurden insgesamt 9 Patienten mit konventioneller Röntgenbestrahlung behandelt. Seit Einführen der Hochvolttherapie Ende 1959 bis 1976 sind 49 Patienten der Hochvolttherapie zugeführt worden.

Bei der Röntgenbestrahlung betrug die Oberflächendosis (18o oder 2oo KV) pro Serie 2ooo bis 3ooo R, wobei maximal drei Serien verabreicht wurden bis zu einer Herddosis von 35oo R. Bei der Hochvolttherapie am Gammatron (CO-6o) wurde fraktioniert über zwei korrespondierende Hals-Wangen-Felder unter Aussparung des Halsmarkes durch Keilfilter und Neigung von $1o^{o}$ ventral und 5^{o} caudal, mit einer Herddosis zwischen 5ooo und 6ooo R bestrahlt, verteilt auf 3o - 4o Sitzungen.

31 Patienten konnten mit einem Rezidiv erfaßt werden, wobei das früheste nach einem Monat, das späteste nach 26 Monaten auftrat, bei einer durchschnittlichen Dauer von Diagnosestellung bis Auftreten eines Rezidives von 9,6 Monaten im arithmetischen Mittel.

Bei 14 Patienten traten Rezidive im Nasenrachen (einschließlich Schädelbasis und NNH), bei 8 als Halslymphome, bei 4 im Mediastinum auf, weitere 4 hatten eine generalisierte Tumoraussaat und bei einem Patienten fand sich ein befallener Lymphknoten in der linken Leistenbeuge.

Bei Abschluß der Arbeit lebten von dem behandelten Krankengut noch 14 Patienten.

3. SPEZIELLER TEIL

3.o. Einleitung

In diesem Teil der Arbeit soll versucht werden, die Erfolgsstatistik von 58 behandelten Epipharynxmalignomen an der Marburger Strahlenklinik darzustellen und anhand der Ergebnisse die Überlebenschancen für die Zukunft abzuschätzen.

Soweit es mit der relativ geringen Zahl der Patienten statistisch zu vertreten ist, sollen einzelne Aspekte voneinander getrennt betrachtet werden, die mit gewisser Sicherheit auch zukünftige Prognosen erlauben.

Dies ist mit der von BOAG 1948 veröffentlichten " Darstellung und Analyse der radiotherapeutischen Behandlungsresultate " möglich, in der er aufzeigt, daß die Überlebenszeit von gleichartigen Krebstodesfällen angenähert einer logarithmischen Normalverteilung entspricht, in dem die Funktion zwischen Prozentsatz der Verstorbenen und Überlebenszeit im logarithmischen Wahrscheinlichkeitsnetz eine Gerade ergibt und somit prognostische Schlüsse auf weitere Zukunft hinaus erlauben.

3.1. Auswertung von Überlebenskurven bei tödlich verlaufenden Erkrankungen.

3.1.1. Erwartungswert und Streuung

Bei der statistischen Auswertung der vorliegenden Überlebenszeiten sind zwei Ergebnisse von besonderer Bedeutung: der Erwartungswert τ und die Streuung σ .

Der Erwartungswert τ gibt an, mit welcher Überlebenszeit 5o% einer Patientengruppe im Durchschnitt mindestens rechnen können bzw. für welche Überlebenszeit eine Wahrscheinlichkeit von 5o % besteht.

Die Streuung σ ist ein Gütemaß für das Eintreffen dieses Erwartungswertes.

Je kleiner σ, um so weniger weichen die Daten vom Erwartungswert ab und um so wahrscheinlicher dürfte in Wiederholungsfällen der Erwartungswert näherungsweise erreicht werden.

Zur Ermittlung dieser markanten Werte τ und σ muß zunächst geklärt sein, welcher Art die statistische Verteilung der auszuwertenden Daten ist.

Wie einleitend erwähnt, gelangt man nach BOAG [1948] durch das Logarithmieren zu annähernd normalverteilten Werten, wenn die Wahrscheinlichkeitsverteilung über einer logarithmisch geteilten Zeit - Achse als t-Abszisse dargestellt wird. Die Häufigkeitsverteilung müßte dann angenähert einer Gaußschen Glockenkurve entsprechen.

Wieweit dies erfüllt ist und wie im konkreten Fall diese Glockenkurve aussieht, erkennt man am besten, wenn man statt der Wahrscheinlichkeits- bzw. relativen Häufigkeitsverteilung deren Summenfunktion darstellt, die demnach einer Gaußschen Integralkurve näherungsweise entsprechen müßte. Da eine solche Kurve aber stets monoton steigend ist, kann man sie bei geeigneter Verzerrung der Ordinatenachse in eine Gerade überführen. Eine solche nach dem Gaußschen Integral vorgenommene Unterteilung liegt bei " Wahrscheinlichkeitspapier " vor. Trägt man darin unter Berücksichtigung der logarithmischen Abszisseneinteilung die Überlebensdaten auf, müssen die Punkte näherungsweise auf einer Geraden liegen. Ist dies der Fall, kann man die Statistik als Normalverteilung behandeln.

Exemplarisch soll dieses Auswertungsprinzip an der mit CO-6o bestrahlten Patientengruppe dargelegt werden. Zu ihr gehören 49 Personen unabhängig von Geschlecht und Alter.

Aufgrund der Daten der Marburger Strahlenklinik ergibt sich für diese Gruppe die in Tabelle 1 wiedergegebene Häufigkeitsverteilung der Sterbezeitpunkte.

Dabei ist zur Zeit t (in Monaten) jeweils die Anzahl P der Personen angegeben, die nach Behandlungsabschluß gerade in diesen Zeitspanne starben. Angegeben sind nur die Zeitpunkte, an denen sich ein Todesfall ereignete.

Tabelle 1

t (Monate)	3	4	5	6	7	8	9	1o	11	12	13	14	15	17	26	29	3o	31	46
P	1	2	1	3	1	3	3	1	3	2	5	1	1	1	1	2	2	1	1

t (Monate)	47	48	49	51	52	55	62	66	76	86	87	9o	157	176
P	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1

Hieraus ergibt sich für n = 49 Patienten folgender gewichtiger arithmetischer Mittelwert:

$$t = \frac{\text{Summe aller Überlebensmonate}}{\text{Gesamtzahl aller Patienten}} = \frac{\sum_{i=1}^{N} t_i \cdot P_i}{n}$$

$$= \frac{3\cdot 1+4\cdot 2+5\ 1+\cdots+157\cdot 1+176\cdot 1}{49} = 32{,}5 \text{ Monate}$$

Beachtet man aber, daß bereits nach 15 Monaten 5o % der Patienten und nach 48 sogar 7o % nicht mehr am Leben waren, so dürfte t wohl nicht als repräsentativ für die Überlebenschance angesehen werden. Unter Berücksichtigung einer logarithmischen Zeiteinteilung erhält man nach Tabelle 1 folgende Mittelwertbildung:

$$\lg \bar{\tau} = \frac{\sum_{i=1}^{N} P_i \cdot \lg t_i}{n} = \frac{1\cdot \lg 3+2\cdot \lg 4+1\cdot \lg 5+\ldots 1\cdot \lg 176}{49} = 1{,}285$$

und damit $\bar{\tau}$ = 19,3 Monate. Dies scheint ein gut annehmbarer Schätzwert für τ zu sein, was später bestätigt wird. Die mathematischen Methoden der Wahrscheinlichkeitsrechnung gestatten, einen noch fundierteren Wert für τ zu ermitteln.

Dabei wird aus der relativ geringen Patientenzahl eine gute Extrapolation für diejenige Häufigkeitsverteilung vorgenommen, wie sie wohl bei großen Patientengruppen vorliegen würde. Unter der Annahme einer Gleichverteilung muß die Häufigkeitsverteilung durch eine Gaußsche Glockenkurve approximiert werden können. Eine graphische Darstellung nach Tabelle 1 läßt aber eine solche passende Glockenkurve schwer erkennen.
Die Vielzahl an Zeitintervallen mit jeweils nur einzelnen Sterbefällen gestaltet den Graphen sehr unruhig und unübersichtlich. Einen besseren Einblick erhält man durch Raffung der Zeitintervalle, wobei man allerdings nicht zu grob vorgehen darf, weil sonst zu viel an statistischen Informationen verschenkt würde. Erfahrungsgemäß erweist sich eine Teilung als zweckmässig, wenn gilt:

$$\text{Anzahl der Intervalle} \approx \sqrt{\text{Anzahl der Daten}}$$

Die Überlebenszeiten der 49 Patienten sollten demnach auf etwa $\sqrt{49} = 7$ Intervalle verteilt werden.
Berücksichtigt man noch die logarithmische Abszisseneinteilung, so wäre eine Intervalleinteilung in Potenzabständen der Basis 2 entsprechend Tabelle 2 angebracht.

Tabelle 2

t (Monate)	2^1 1-2	2^2 3-4	2^3 5-8	2^4 9-16	2^5 17-32	2^6 33-64	2^7 65-128	2^8 129-256
P		3	8	16	7	8	5	2
p'in %		6,1	16,3	32,7	14,3	16,3	1o,2	4,1

Dabei ist $p' = \frac{P}{n}$ der relative Anteil der in der Zeitspanne Δt verstorbenen Patienten; $\frac{1}{49} \approx o,o2 = 2\ \%$.

Abbildung 1 zeigt das Histogramm von Tabelle 2 als Treppenkurve.

Abb. 1 : Häufigkeitsverteilung und zugehörige Gaußsche Glockenkurve der Gruppe EPIPHARYNXMALIGNOME CO-6o-Bestrahlung

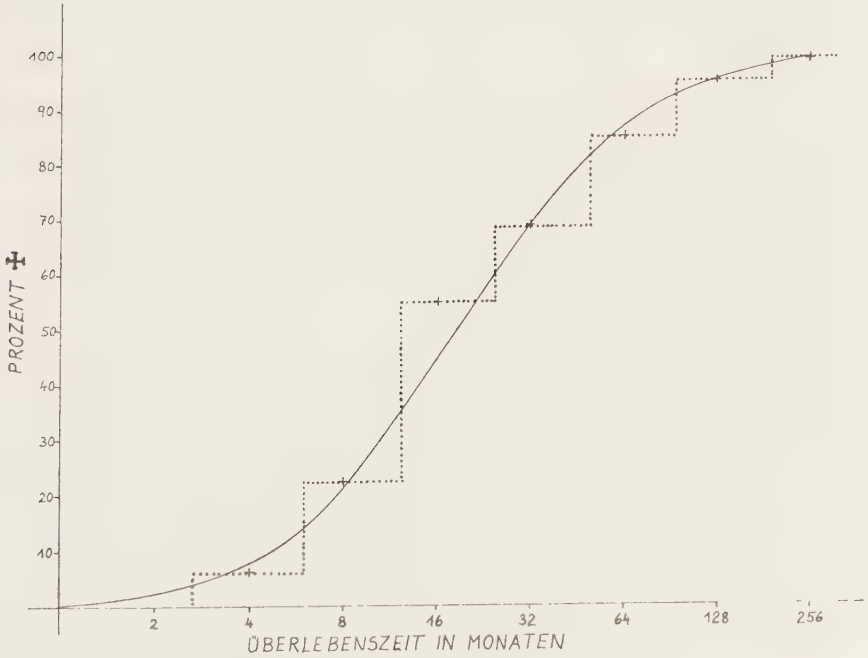


Abb. 2: Summenfunktion und zugehörige Gaußsche Intergralkurve von EPIPHARYNXMALIGNOME CO-6o-Bestrahlung

Darin ist in der Tat die Charakteristik einer Gaußschen Verteilung zu erkennen. Die dazugehörige Glockenkurve wurde bereits mit eingezeichnet. Sie muß so gestaltet sein, daß der Flächeninhalt unterhalb der Glockenkurve etwa gleich ist der Summe der Rechtecksflächen des Histogramms. Es ist daher zweckmässig, diese Summenfunktion darzustellen, die angenähert mit der entsprechenden Gaußschen Integralkurve übereinstimmen müßte.

Auf das medizinische Problem bezogen, bedeutet dies:

Zur Zeit t wird die Anzahl der bis dahin insgesamt verstorbenen Patienten angegeben. So erhält man nach Tabelle 2 die Absterbefunktion der Tabelle 3, dargestellt in Abbildung 2.

Tabelle 3

t (Monate)	2	4	8	16	32	64	128	256
P	-	3	11	27	34	42	47	49
p in %	-	6,1	22,4	55,1	69,4	85,7	95,9	1oo

Abbildung 2 enthält bereits die zugehörige Integralkurve. Diese gilt es aber gerade aufzufinden.

Wie bereits erwähnt, geht diese Kurve bei geeignet eingeteiltem Ordinatenmaßstab in eine Gerade über, was bei Benutzung von Wahrscheinlichkeitspapier erfüllt wird. Abb. 3 zeigt die Daten von Tabelle 3 und damit den veränderten Graphen von Abb 2. im Wahrscheinlichkeitspapier.

Wie man erkennt, liegen die Datenpunkte tatsächlich mit guter Näherung auf einer Geraden. Dies bestätigt die nach BOAG 1948 empfohlene Annahme, daß die Sterberaten bei logarithmisch geteilter Abszisse einer Normalverteilung genügen.

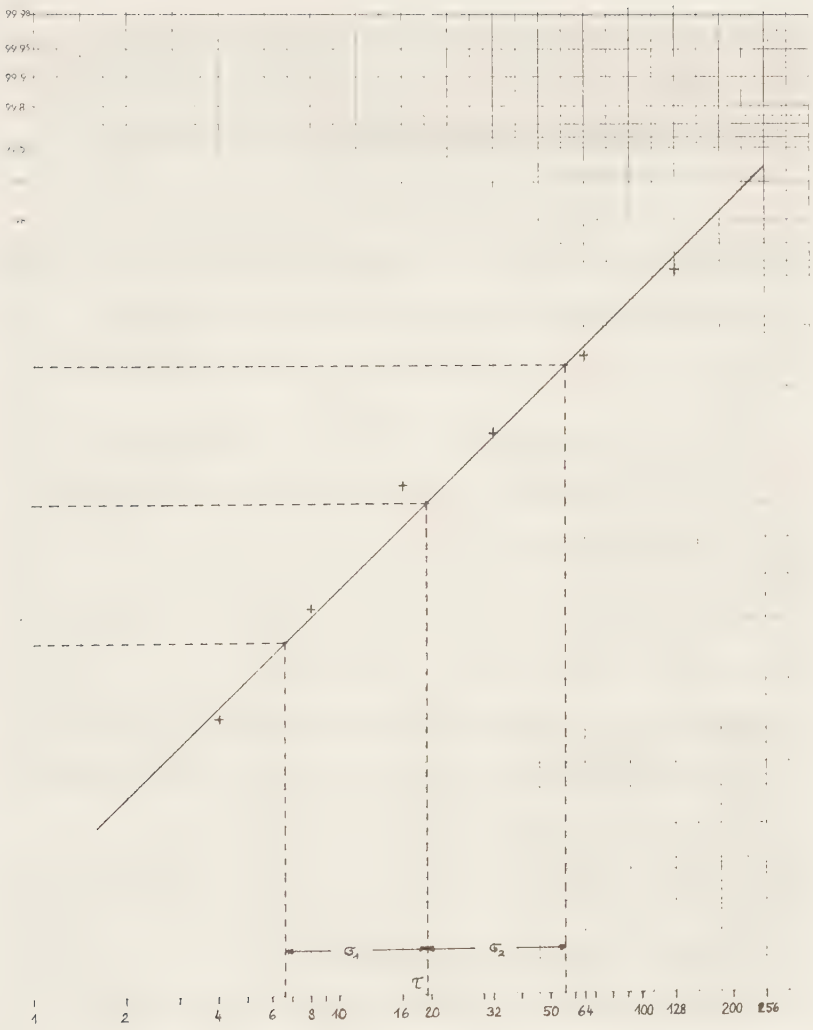


Abb. 3 : Summenfunktion und Gaußsche Integralkurve
in Wahrscheinlichkeitspapier,
EPIPHARYNXMALIGNOME CO-6o-Bestrahlung

Die weitere Auswertung kann daher auch nach dieser Methode vorgenommen werden.

In Abb. 3 läßt sich bereits nach Augenmaß recht gut eine passende Gerade einzeichnen. Rechnerisch kann man mit der " Methode der kleinsten Fehlerquadrate " exakt diejenige Gerade bestimmen, von der die Datenpunkte insgesamt die geringsten Abweichungen aufweisen. Die dazu notwendigen Rechnungen wurden anhand eines Programmes an einem TR-44o Computer ausgeführt.

Bei Kenntnis der Geraden in Abb. 3 lassen sich unmittelbar die wichtigsten Resultate, nämlich der Erwartungswert τ und die Streuung σ , angeben.

Bei einer Verteilung nach der Gaußschen Glockenkurve ist der Erwartungswert τ der Abszissenwert des Maximums. Da die Glockenkurve aber beidseitig symmetrisch zum Maximum abfällt, sind bis zum Zeitwert τ im Idealfall gerade 5o% der Patienten verstorben bzw. noch am Leben. Demnach findet man in Abb. 3 τ als Abszissenwert des Schnittpunktes der Geraden mit der 5o% - Linie.

Die Streuung σ ergibt sich aus dem mathematisch belegbaren Sachverhalt, daß zu der Zeit $\tau - \sigma$ ca. 16% und bei $\tau + \sigma$ ca. 84% (= 1oo%-16%) der Fälle erfaßt sind.

Die Spanne zwischen τ und den Abszissenwerten von 16% bzw. 84% ist daher σ.

Für die CO-6o-Patientengruppe erhält man so den Erwartungswert τ = 19,8 Monate. Wie man sieht, stimmt damit der Schätzwert $\overline{\tau}$ = 19,3 Monate sehr gut überein.

Wegen der logarithmischen Einteilung ist die Streuung im entlogarithmierten t-Bereich nicht symmetrisch; man erhält

$\sigma_1 = \tau - t_{(16)}$ = (19,8 - 6,9) Monate = 12,9 Monate und

$\sigma_2 = t_{(84)} - \tau$ = (56,3 - 19,8) Monate = 36,5 Monate, wobei

$t_{(16)}$ und $t_{(84)}$ die Zeiten sind, nach denen 16% bzw. 84% der Patienten verstorben sind. Es ist somit zu erwarten, daß bei 68% (= 84% - 16 %) aller gleichgelagerten Fälle die Überlebenszeit zwischen 12,5 und 36,5 Monaten, also zwischen einem und drei Jahren liegt.

Für die Auswertung mittels des Computer-Programmes wurde nicht die nach rechts ansteigende Absterbekurve, sondern die zur Interpretation zweckmässigere Überlebenskurve dargestellt. Diese erhält man durch Spiegelung der Absterbekurve an der 5o% - Linie. Sie gibt an, wieviel Patienten (relativer Anteil) zur Zeit t noch am Leben waren.

τ und σ lassen sich analog ermitteln, sind z.B. nach t = 8 Monaten 22,4 % der Patienten verstorben, so entspricht dies einem Anteil von 77,6% an Überlebenden. Tabelle 4 und Abbildung 4 zeigen die Umrechnung.

Tabelle 4

t (Monate)	2	4	8	16	32	64	128	256
Absterbefunkt.p in %	-	6,1	22,4	55,1	69,4	85,7	95,9	1oo
Überlebensfunkt. p in %	1oo	93,9	77,6	44,9	3o,6	14,3	4,1	-

In Abbildung 4 sind die Summenfunktionswerte, also die Daten der Patientengruppe, nicht nur zu den Zeiten 2,4,8,16...,256 Monaten angegeben,

sondern nach jedem Monat, in dem ein Sterbefall zu verzeichnen war. Man erhält dann zusätzlich zu den Werten in Tabelle 4 noch Zwischenwerte, die - im Unterschied zur Häufigkeitsverteilung - die idealisierte Integralkurve nicht verschleiern, sondern noch besser hervorheben.

In gleicher Weise wurden auch die Überlebenskurven der anderen Behandlungsgruppen in logarithmischen Wahrscheinlichkeitskoordinaten dargestellt. Diese Graphen findet man in den Abbildungen 5a bis 17c. Zu ihnen gehören die Wertetabellen 5 bis 16, wie sie sich aus den Patientendaten der Marburger Strahlenklinik ergaben. Die aus den Graphen ablesbaren Erwartungswerte τ und Streuungen σ wurden mit dem genannten Computer - Programm berechnet und sind in Tabelle 16 zusammengestellt.

3.1.2. Vertrauensbereich einer Überlebenskurve

Aus den Überlebenskurven (Abb. 5 bis 15) läßt sich abschätzen, mit welcher Wahrscheinlichkeit bei gleichen Behandlungsfällen ein einzelner Patient eine bestimmte Zeit t überleben wird zw. wie groß bei einer Patientengruppe der Anteil derjenigen sein wird, die diese Zeitspanne t überleben dürften.

Konkret bedeutet dies am Beispiel der CO-6o-Bestrahlten (vergleiche Abb 4a): Ein in gleicher Weise behandelter Patient wird mit 8o% Wahrscheinlichkeit eine Überlebenszeit von etwas über acht Monaten erwarten können, mit 5o% eine von ca. zwanzig Monaten, mit 2o% eine von achtundvierzig Monaten u.s.w.

Diese Werte kann man anstatt auf einen einzelnen Patienten

auch auf eine, in diesem Fall auf die CO-6o-Gruppe übertragen und interpretieren. Danach werden vermutlich 8o% einer solchen Gruppe 8 Monate, 5o% etwa 2o Monate, 2o% ca. 48 Monate u.s.w. überleben.

Diese Angaben sind freilich für sich wiederum mit Unsicherheitsfaktoren behaftet, wie die abseits der Geraden liegenden Datenpunkte in Abb.3 bzw. 4 zeigen oder wie es nach Tabelle 1 bzw. 15 für die untersuchte CO-6o-Gruppe nachprüfbar ist.

Hätte man Daten anderer CO-6o-Patienten zur Verfügung, würde man ähnliche Abweichungen nach oben oder unten feststellen. Diese Schwankungen lassen sich nun ihrerseits wiederum statistisch erfassen. Danach wird für die Überlebenszeit von z.B. 2o Monaten um den konkreten Anteil von ca 5o% eine Prozentspanne mit einem Mindestwert p_1 und einem Höchstwert p_2 angegeben, so daß mit " ziemlicher " Sicherheit der Patientenanteil zwischen p_1 und p_2 liegt, der 2o Monate überlebt. Andererseits läßt sich für die Hälfte einer Patientengruppe um den konkreten Zeitpunkt 2o Monate eine Zeitspanne mit einem Mindestwert t_1 und einem Höchstwert t_2 angeben, so daß mit ziemlicher Sicherheit die Hälfte der Patienten in der Zeit zwischen t_1 und t_2 verstorben sein wird. Unter " ziemlicher " Sicherheit soll dabei eine 95%-ige Wahrscheinlichkeit verstanden werden. Die sich so ergebenden Konfidenzbereiche $p_1 \leq p \leq p_2$ für eine Vertrauenswahrscheinlichkeit von 95% wird im folgenden wiederum exemplarisch an den CO-6o-Patienten erläutert.

Die 5o%-ige Überlebenswahrscheinlichkeit für 2o Monate kann für jeden der 49 Patienten zutreffen. Unter der Annahme einer solchen Gleichverteilung, wobei das Ereignis mit der Wahrscheinlichkeit p eintritt oder eben alternativ nicht eintritt, gelten die Gesetze der Binomialverteilung. Danach wird die Wahrscheinlichkeit B (n,k;,p), daß bei k von n Patienten das Ereignis (Überleben) eintritt und bei den restlichen n - k Patienten nicht eintritt (Sterben), durch folgenden mathematischen Ausdruck beschrieben:

$$B\ (\ n,k;\ p\ ) = \binom{n}{k} \cdot p^{k} \cdot\ (\ 1-p\ )^{n\ -\ k} \qquad (\ 1\ )$$

Dabei bedeutet $\binom{n}{k} = \frac{n!}{k!(n-k)!}$, wobei $n! = 1 \cdot 2 \cdot 3 \cdot \ldots \cdot n$,

also z.B. $5! = 1 \cdot 2 \cdot 3 \cdot 4 \cdot 5 = 12o$;

$$\binom{5}{3} = \frac{5!}{3!2!} = \frac{12o}{6 \cdot 2} = 1o$$

Entsprechend berechnet sich die Wahrscheinlichkeit dafür, daß mindestens k Patienten, also k und mehr, höchstens natürlich n, die Zeit t überleben, aus der Summe der Einzelwahrscheinlichkeiten:

$$B(n,Z\geq k;p) = \binom{n}{k} p^{k} \cdot (\ 1-p)^{n-k} + \binom{n}{k+1}\ p^{k+1}\ (1-p)^{n-k-1} + \ldots$$

$$+\ \binom{n}{n} \cdot p^{n} \cdot (1-p)^{n-n}$$

$$= \sum_{\nu\ =\ k}^{n} \binom{n}{\nu} \cdot p^{\nu}\ (1-p)^{\ n-\nu} \qquad (\ 2\ )$$

Bei der untersuchten CO-6o-Gruppe sind es n = 49 Patienten, von denen jeder mit einer Einzelwahrscheinlichkeit p = 5o% = o,5 die Überlebenszeit 2o Monate erwarten kann.

Die Wahrscheinlichkeit, daß tatsächlich gerade die Hälfte (also k=24 oder k=25) diese Zeit überlebt, beträgt nach der Gleichung (1) nur ca. 11 %, denn es ist

$$B(49;24;o,5) = \binom{49}{24} \cdot o,5^{24} \cdot o,5^{25} \approx o,11 \text{ desgleichen}$$

$$B(49;25;o,5) = \binom{49}{25} \cdot o,5^{25} \cdot o,5^{24} \approx o,11 .$$

Ob gerade 26 der 49 Patienten mindestens 2o Monate überleben, wird durch die Wahrscheinlichkeit

$$B(49;26;o,5) = \binom{49}{26} \cdot o,5^{26} \cdot o,5^{23} \approx o,1o = 1o\ \%$$

gekennzeichnet. Wegen der Symmetrie erhält man den gleichen Wert für 23 Patienten. Auf diese Weise kann man jeder Patientenzahl k mit $1 \leq k \leq 49$ die Wahrscheinlichkeit zuordnen, die für eine Überlebenszeit von 2o Monaten gilt. Daß alle 49 Patienten diese Zeit überleben, ist wegen

$$B(49;49;o,5) = \binom{49}{49} \cdot o,5^{49} = o,5^{49} = 1,8 \cdot 1o^{-15} \approx o\%$$

so gut wie unwahrscheinlich.

Entsprechend den Ausführungen zu Gleichung (2) läßt sich aber auch bere chnen, mit welcher Wahrscheinlichkeit mindestens 25 von 49 Patienten 2o Monate überleben; man erhält dies aus der Summe der Wahrscheinlichkeiten für 25, 26, 27, ...49 Patienten, also

$$B(49;Z - 25;o,5) = \sum_{k=25}^{49} B(49;k;o,5).$$

Auf diese Weise kann man nun rechnerisch ermitteln, daß mit z.B. 95%-iger Wahrscheinlichkeit mindestens 19 Patienten 2o Monate überleben werden, denn es ist

$B(49,Z \leq 18;o,5) = 92,4\%$ und $B(49;Z \leq 19;o,5) = 95,7\%$.

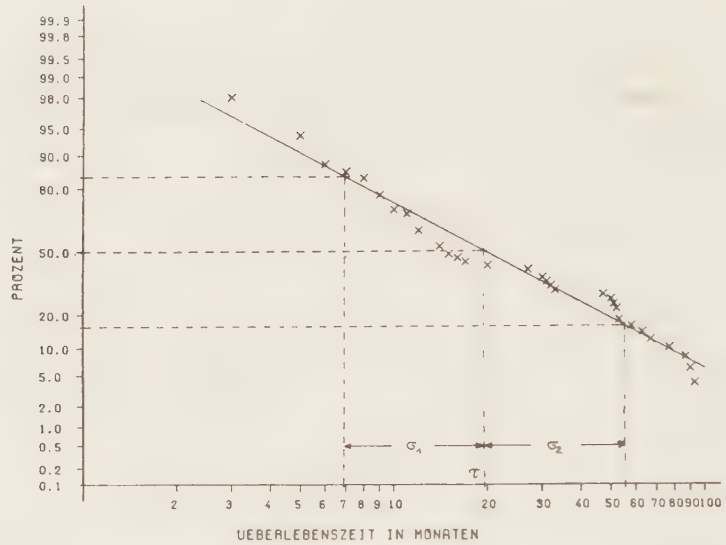


Abb. 4a : EPIPHARYNXMALIGNOME CO-6o-Bestrahlung

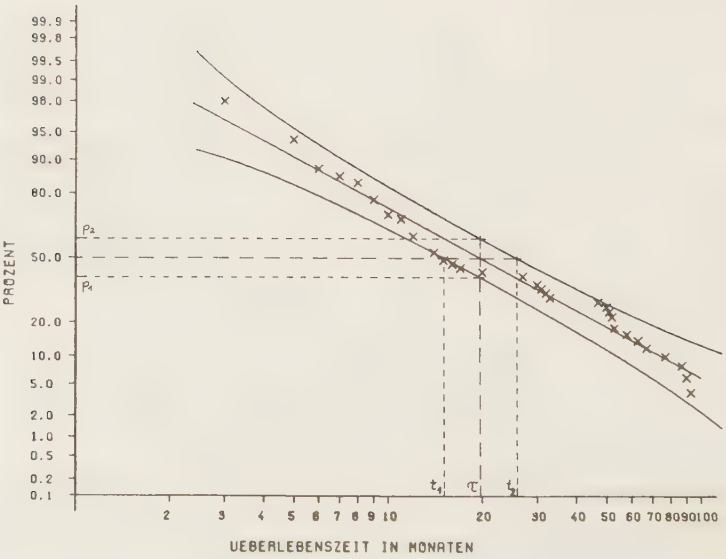


Abb. 4b : EPIPHARYNXMALIGNOME CO-6o-Bestrahlung
mit Konfidenzbereichen.

Wegen der Symmetrie werden dann aber auch höchstens 49 - 19, also 3o Patienten 2o Monate überleben.

Prozentual bedeutet das: Mit 95%-iger Sicherheit werden mindestens $p_1 = \frac{19}{49} \approx 39\%$, höchstens $p_2 = \frac{3o}{49} \approx 61\%$ die Überlebenszeit 2o Monate erreichen. Die Spanne zwischen p_1 und p_2 nennt man den Konfidenzbereich zur Vertrauenswahrscheinlichkeit 95%. Dieser Bereich wurde nun mittels des genannten Computer-Programmes für jede Überlebenszeit t berechnet. Man erhält so das in Abb. 4b beidseitig der Geraden liegende hyperbelartige Kurvenpaar.

Die oben berechneten Werte können nachgeprüft werden.

Für die Überlebenszeit von 4o Monaten erhält man z.B. $p_1 \approx 16{,}5\%$ und $p_2 \approx 32\%$, d.h. mit ziemlicher Sicherheit werden mindestens 8, höchstens aber 16 der 49 Patienten 4o Monate überleben.

Wie in Tab. 1 bzw. 15 nachprüfbar, liegen die dortigen Patientenzahlen tatsächlich innerhalb des Konfidenzbereiches, was ja auch in Abb. 4b und allen entsprechenden Abbildungen dadurch erkennbar ist, daß praktisch alle Datenpunkte innerhalb der hyperbelartigen Kurvenscharen liegen. Gleiches ist auch bei anderen CO-6o-Gruppen mit 49 Patienten zu erwarten. Bei einer allgemeinen Patientenanzahl n muß man die Rechnungen analog übertragen.

Das hyperbelförmige Kurvenpaar grenzt andererseits zu jedem Wahrscheinlichkeitswert auf der Ordinate ein bestimmtes Zeitintervall $t_1 \leq t \leq t_2$ auf der Abszisse ein. Zeichnet man z.B. in Abb. 4b bei p=5o% eine Parallele zur t-Achse, so reicht der zugehörige Konfidenzbereich von $t_1 = 14{,}9$ Monate bis $t_2 = 25{,}6$ Monate.

Dies bedeutet:Mit einer Wahrscheinlichkeit von 95% haben 5o% der 49 Patienten mit einer Überlebenszeit von mindestens 14,9, höchstens aber 25,6 Monaten zu rechnen.

Grundsätzlich läßt sich aus dem Konfidenzbereich folgende wesentliche Eigenschaft der Statistik erkennen: Will man eine möglichst genaue Aussage über die Überlebenszeit einer konkreten Patientenzahl treffen, so kann man dies nur durch Angabe eines mehr oder weniger großen Zeitintervalles, nicht aber eines bestimmten Zeitpunktes ausführen. Umgekehrt kann man zu einer konkreten Überlebenszeit keine bestimmte Patientenzahl nennen, sondern muß sich mit einer gewissen Toleranz in der Patientenzahl begnügen.

3.1.3. Vergleich von zwei oder mehreren Überlebensgeraden

Infolge der unter Abschnitt 3.1.2. erläuterten Konfidenzbereiche zur Vertrauenswahrscheinlichkeit 95% kann man beim Vergleich zweier Patientengruppen nur dann von signifikanten Unterschieden im Behandlungsergebnis sprechen, wenn sich die Konfidenzbereiche der beiden Überlebensgeraden bezüglich gleicher Gruppenstärken nicht allzu stark überlappen. Denn gemeinsame Überschneidungsbereiche bedeuten ja, daß im Rahmen der statistischen Schwankungsmöglichkeiten gleiche Überlebenschancen vorhanden sind. Damit der Unterschied wirklich signifikant ist, muß der Abstand der beiden Erwartungswerte und damit der Betrag der Differenz $\tau_1 - \tau_2$ größer sein als ein gewisser Wert, der von den Gruppenstärken, den Streuungen und dem gewünschten Genauigkeitsgrad, der sogenannten Sicherheitswahrscheinlichkeit, abhängt.

Für solch relativ kleine Patientengruppen, wie sie der Untersuchung zugrunde liegen, läßt sich folgendes mathematisches Kriterium formulieren:

Zwei Überlebenskurven können als signifikant unterschiedlich angesehen werden, wenn gilt:

$$\left| T_i - T_k \right| > C_\alpha \cdot \sqrt{\frac{s_i^2}{N_i} + \frac{s_k^2}{N_k}} \qquad (3)$$

wobei $T_i = lg\, \tau_i$ und $T_k = lg\, \tau_k$ die Erwartungswerte, s_i und s_k logarithmische Maße der Streuungen, N_i und N_k die Patientenanzahlen der beiden zum Vergleich anstehenden Behandlungsgruppen sind. Der Faktor C_α berücksichtigt die gewünschte Sicherheitswahrscheinlichkeit; bei ca. 95% hat C_α den Wert 1,96.

Tabelle 17 enthält für je zwei zu vergleichende Überlebenskurven sowohl die Werte von $\left| T_i - T_k \right|$, als auch von:

$$W_{i,k} = 2 \cdot \sqrt{\frac{s_i^2}{N_i} + \frac{s_k^2}{N_k}} \; .$$

Zur besseren Übersicht wurde noch die Differenz beider Werte berechnet; positive bzw. negative Differenz gibt an, um wieviel $\left| T_i - T_k \right|$ größer bzw. kleiner ist als $W_{i,k}$. Wie man erkennt, weisen lediglich der Behandlungsverlauf von den undifferenzierten Epipharynxcarcinomen und der von den Sarkomen signifikante Unterschiede auf; bei allen anderen Vergleichen ist die Ungleichung (3) nicht erfüllt (negative Differenz).

Dieses Resultat ist auch gut in den graphischen Darstellungen aus der Überlagerung der Konfidenzbereiche ersichtlich: Je kleiner eine Differenz in Tabelle 17 ist, um so stärker ist die jeweilige Überlagerung. Selbst die einzige genannte positive Differenz ist mit o,o11 dem Betrag nach relativ klein.
Wie auch in Abb. 13 zu ersehen ist, findet selbst bei den Konfidenzbereichen der undifferenzierten Epipharynxcarcinome und der Sarkome eine teilweise Überlappung statt. Kann man hier aber noch von einem signifikanten Unterschied sprechen, so sind in allen anderen Vergleichsfällen die Krankheitsabläufe im Rahmen der statistischen Schwankungen etwa als gleichartig anzusehen.

4. Tabellen und Abbildungen

Die Tabellen und Abbildungen 1 bis 4 sind in dem Abschnitt " Auswertung der Überlebenskurven ", Abschnitt 3.1.1. ausführlich besprochen worden. Die folgenden Tabellen 5 bis 15 enthalten Zusammenstellungen der zur Verfügung stehenden Patientendaten der Marburger Strahlenklinik, nach verschiedenen Gruppierungen geordnet.
Dabei ist zunächst entsprechend Tabelle 1 die Häufigkeitsverteilung der Überlebenszeiten angegeben, wobei jeweils zur Zeit t (in Monaten) die Anzahl P der Personen angegeben ist, die gerade diese Zeitspanne überlebten. Angeführt sind wiederum nur solche t-Werte, die als Überlebenszeiten registriert wurden. Danach ist die absolute Zahl Ü der jeweils nach der Zeit t noch insgesamt Überlebenden angeführt und schließlich deren relativer Anteil $p = \frac{Ü}{N}$ in %, wonach die zugehörigen Überlebenskurven in den Abb. 5a bis 17c erstellt wurden.
Tabelle 15 enthält die ausführliche Zusammenstellung der CO-6o-Bestrahlten mit allen registrierten Überlebensmonaten.

Tabelle 5 Gruppe 1 a Sarkome : männlich; N = 9

t (Monate)	5	9	11	3o	52	55	66	76	8o
P	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Ü	8	7	6	5	4	3	2	1	o
p (%)	88,9	77,8	66,7	55,6	44,4	33,3	22,2	11,1	o,o

Tabelle 6 Gruppe 1 b : Sarkome weiblich; N = 8

t (Monate)	4	7	9	11	3o	46	49	86
P	1	1	1	1	1	1	1	1
Ü	7	6	5	4	3	2	1	o
p (%)	87,5	75,o	62,5	5o,o	37,5	25,o	12,5	o,o

Tabelle 7 Gruppe 2c : Sarkome männlich/weiblich; N= 17

t (Monate)	4	5	7	9	11	3o	46	49	52	55	66	76	8o	86
P	1	1	1	2	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1
Ü	16	15	14	12	1o	8	7	6	5	4	3	2	1	o
p (%)	94,1	88,2	82,4	76,5	64,7	52,9	41,2	35,3	29,4	23,5	17,6	11,8	5,9	o,o

Tabelle 8 Gruppe 2a : EpiM.: Klass. Plattenep.; N = 16

t (Monate)	3	6	8	1o	13	15	17	24	29	87	88	157
P	1	1	1	2	4	1	1	1	1	1	1	1
Ü	15	14	13	11	7	6	5	4	3	2	1	o
p (%)	93,8	87,5	81,3	68,8	43,8	37,5	31,3	25,o	18,8	12,5	6,3	o,o

Tabelle 9 Gruppe 2 b : EpiM.: Klass. Undiff. ; N = 2o

t (Monate)	4	6	8	9	11	12	13	14	15	21	26	31	42	78
P	2	3	2	1	2	1	2	1	1	1	1	1	1	1
Ü	18	15	13	12	1o	9	7	6	5	4	3	2	1	o
p (%)	9o	75	65	6o	5o	45	35	3o	25	2o	15	1o	5	o,o

Tabelle 1o Gruppe 3 a : EpiM.: männlich; N = 39

t (Monate)	4	5	6	8	9	1o	11	13	14	15	21	24	26	29
P	1	1	3	2	2	2	2	4	1	2	1	1	1	2
Ü	38	37	34	32	3o	28	26	22	21	19	18	17	16	14
p (%)	97,4	94,9	87,2	82,1	76,9	71,8	66,7	56,4	53,8	48,7	46,2	43,6	41,o	35,9

t (Monate)	3o	31	39	47	51	52	55	66	76	78	87	89	157	176
P	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Ü	13	12	11	1o	9	8	7	6	5	4	3	2	1	o
p (%)	33,3	3o,8	28,2	25,6	23,1	2o,5	17,9	15,4	12,8	1o,3	7,7	5,1	2,6	o,o

Tabelle 11 Gruppe 3 b : EpiM.: weiblich ; N = 19

t (Monate)	3	4	6	7	8	9	11	12	13	17	3o	46	48	51	62	86
P	1	2	1	1	1	1	3	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Ü	18	16	15	14	13	12	9	8	7	6	5	4	3	2	1	o
p (%)	94,7	84,2	78,9	73,7	68,4	63,2	47,4	42,1	36,8	31,6	26,3	21,1	15,7	1o,5	5,3	o,o

Tabelle 12 Gruppe 4 a : EpiM.: Konv. Bestr.; N = 9

t (Monate)	4	6	1o	13	15	21	24	59	78
P	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Ü	8	7	6	5	4	3	2	1	o
p (%)	88,9	77,8	66,7	55,6	44,4	33,3	22,2	11,1	o,o

Tabelle 13 Gruppe 5 a : EpiM.: CO-6o-Bestr.: männlich; N = 33

t (Monate)	4	5	6	8	9	1o	11	12	13	14	15	26	29
P	1	1	3	2	2	1	1	1	4	1	1	1	2
Ü	32	31	28	26	24	23	22	21	17	16	15	14	12
p (%)	97,o	93,9	84,8	78,8	72,7	69,7	66,7	63,6	51,5	48,5	45,5	42,4	36,4

t (Monate)	3o	31	47	51	52	55	66	76	87	9o	157	176
P	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Ü	11	1o	9	8	7	6	5	4	3	2	1	o
p (%)	33,3	3o,3	27,3	24,2	21,2	18,2	15,2	12,1	9,1	6,1	3,o	o,o

Tabelle 14 Gruppe 5 b : EpiM.: CO-6o-Bestrahlung: weiblich; N = 16

t (Monate)	3	4	7	8	9	11	12	13	17	3o	46	48	49	62	86
P	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Ü	15	14	13	12	11	9	8	7	6	5	4	3	2	1	o
p (%)	93,8	87,5	81,3	75,o	68,8	56,3	5o,o	43,8	37,5	31,3	25,o	18,8	12,5	6,3	o

Tabelle 15 Gruppe 4 b : EpiM.: CO-6o-Bestrahlung: männlich und weiblich; N=49

t (Monate)	3	4	5	6	7	8	9	1o	11	12	13	14	15	17
P	1	2	1	3	1	3	3	1	3	2	5	1	1	1
Ü	48	46	45	42	41	38	35	34	31	29	24	23	22	21
p (%)	98,o	93,9	91,8	85,7	83,7	77,6	71,4	69,4	63,3	59,2	49,o	46,9	44,9	42,9

Fortsetzung von Tabelle 15

t (Monate)	26	29	3o	31	46	47	48	49	51	52	55	62	66
P	1	2	2	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Ü	2o	18	16	15	14	13	12	11	1o	9	8	7	6
p (%)	4o,8	36,7	32,7	3o,6	28,6	26,5	24,5	22,4	2o,4	18,4	16,3	14,3	12,2

t (Monate)	76	86	87	9o	157	176	
P	1	1	1	1	1	1	
Ü	5	4	3	2	1	o	
p (%)	1o,2	8,2	6,1	4,1	2,o	o,o	

Die unterstrichenen Werte sind in Tabelle 4 aufgeführt.

Tabelle 16

Zusammenstellung der Erwartungswerte τ sowie der Streuungsgrenzen $\tau - \sigma_1$ und $\tau + \sigma_2$, die sich aus den t-Werten für p_1=84% und p_2= 16% ergeben.

Gruppe		Gruppen-stärke N	Erwartungs-wert τ (Monate)	$\tau - \sigma_1$ (Mon)	$\tau + \sigma_2$ (Mon)
Sarkome mnl.	1 a	9	26,1	6,7	1o1,9
wbl.	1 b	8	15,3	4,2	55,7
Sa. mnl. + wbl.	2 c	17	21,4	6,4	71,2
EM Plattenep.	2 a	16	14,7	4,9	44,1
EM Undiff.	2 b	2o	1o,5	4,7	23,5
EM mnl.	3 a	39	2o,1	7,1	56,6
EM wbl.	3 b	19	13,1	4,4	39,2
EM Konv.Bestr.	4 a	9	15,4	4,9	48,4
EM CO-6o mnl.	5 a	33	2o,6	7,1	59,9
EM CO-6o wbl.	5 b	16	16,5	5,6	48,5
EM CO-6o mnl.+wbl.	4 b	49	19,8	6,9	56,3

Tabelle 17

Signifikanz - Vergleich von den Patientengruppen

Die Indizes i und k kennzeichnen die zum Vergleich anstehenden Gruppen.

Es bedeutet : $s = lg\ (\tilde{\tau}+\sigma_2) - lg\ \tilde{\tau} = lg\ \tilde{\tau} - lg\ (\tilde{\tau} - \sigma\ 1\ )$

(Logarithmisches Maß für die Streuung).

Die näheren Erläuterungen sind aus dem Abschnitt 3.1.3, "Vergleich von zwei oder mehreren Überlebensgeraden ", zu entnehmen.

Gruppe	N	$T=lg\ \tilde{\tau}$	s	$\lvert T_i - T_k \rvert$	$W_{i,k}$	$\lvert T_i - T_k \rvert - W_{i,k}$
1a Sa.m	9	1,417	o,591	o,232	o,56o	- o,328
1b Sa.w	8	1,185	o,561			
2a Plep	16	1,167	o,477	o,146	o,286	- o,14o
2b Udif	2o	1,o21	o,351			
2a Plep	16	1,167	o,478	o,163	o,349	- o,186
2c Sa^w/m	17	1,33o	o,523			
2b Udif	2o	1,o21	o,351	o,3o9	o,298	+ o,o11
2c Sa^w/m	17	1,33o	o,523			
3a EM.m	39	1,3o3	o,45o	o,186	o,262	- o,186
3b EM.w	19	1,117	o,476			
4a Konv	9	1,187	o,499	o,1o9	o,357	- o,248
4b CO^w/m	49	1,296	o,454			
5a CO m	33	1,313	o,464	o,o94	o,284	- o,19o
5b CO w	16	1,219	o,467			

Wie man erkennt, weist lediglich der Behandlungsverlauf von den undifferenzierten Epipharynxcarcinomen und von den Sarkomen signifikante Unterschiede auf; bei allen anderen Vergleichen ist die Ungleichung (3) nicht erfüllt, d.h. es ergibt sich eine negative Differenz.

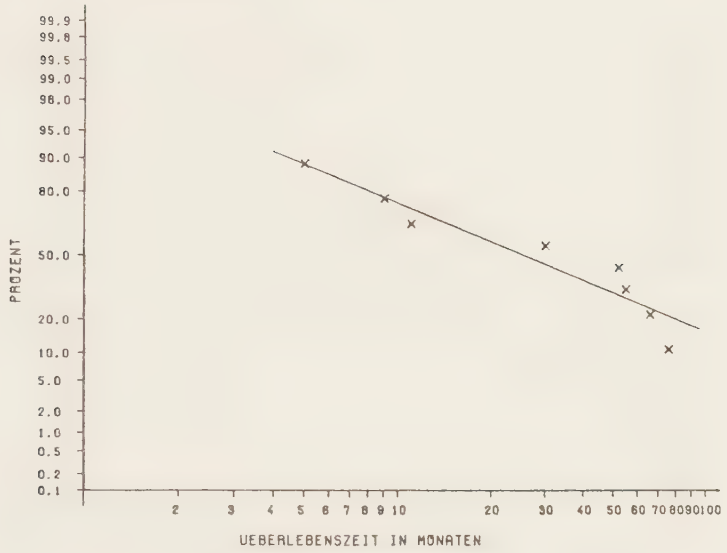


Abb. 5a : EPIPHARYNXSARKOME MÄNNLICH

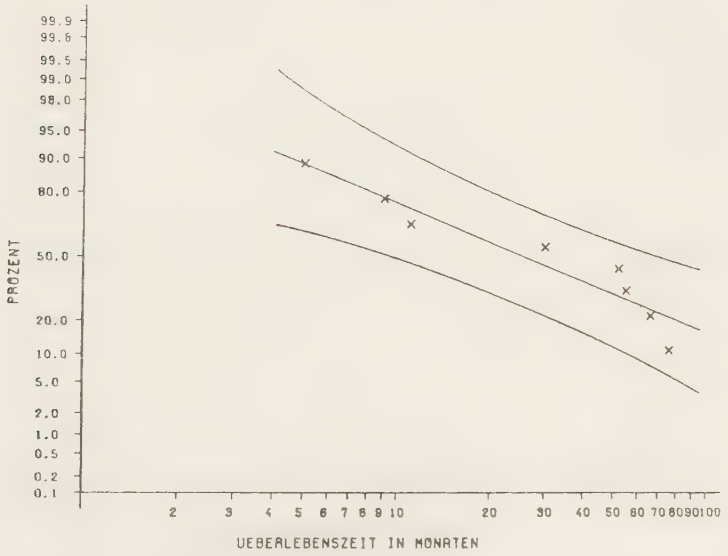


Abb. 5b : EPIPHARYNXSARKOME MÄNNLICH
mit Konfidenzbereich.

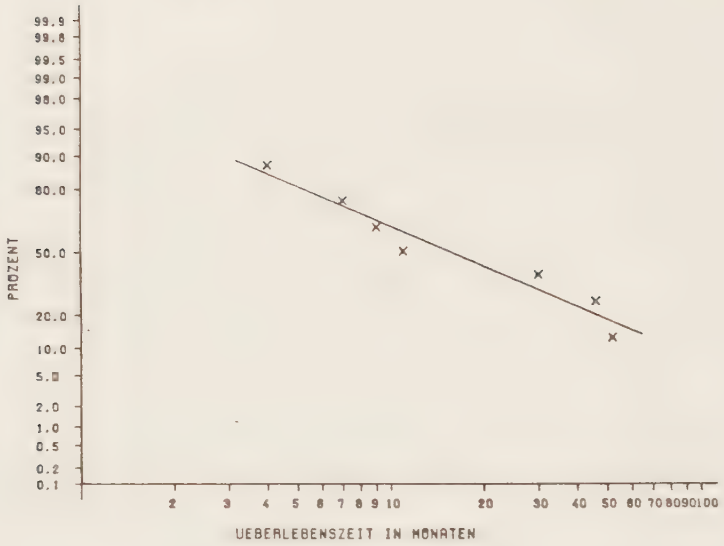


Abb. 6a : EPIPHARYNXSARKOME WEIBLICH

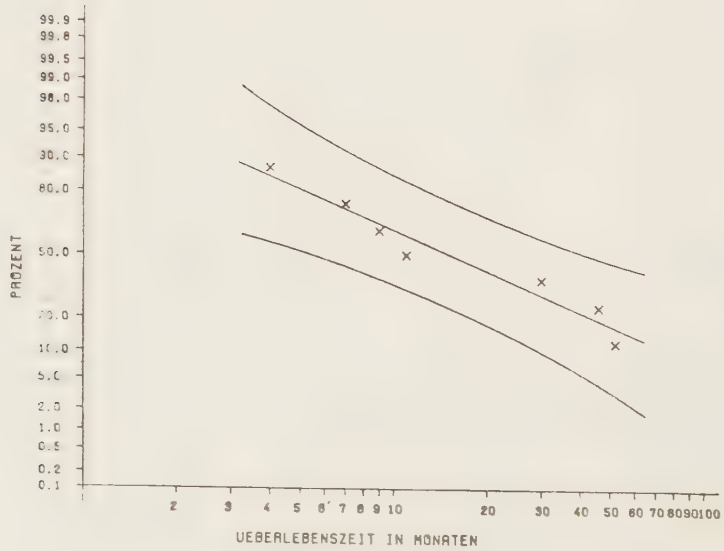


Abb. 6b : EPIPHARYNXSARKOME WEIBLICH
mit Konfidenzbereich.

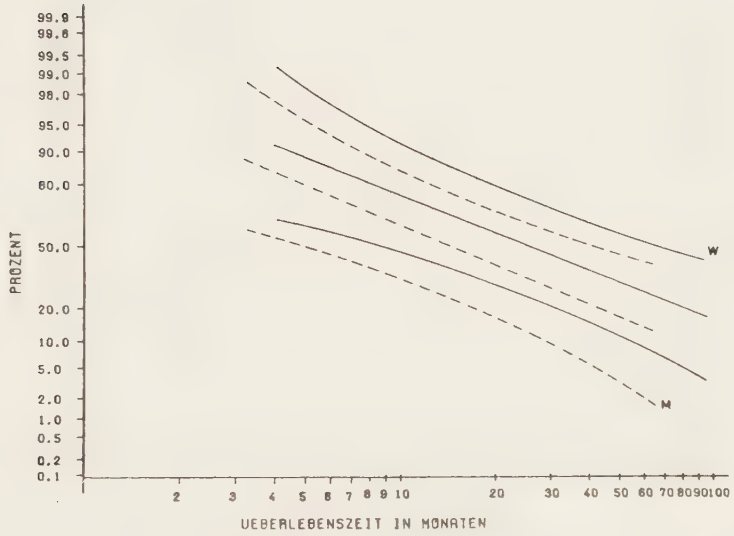


Abb. 7 : EPIPHARYNXSARKOME

VERGLEICH : MÄNNLICH / WEIBLICH

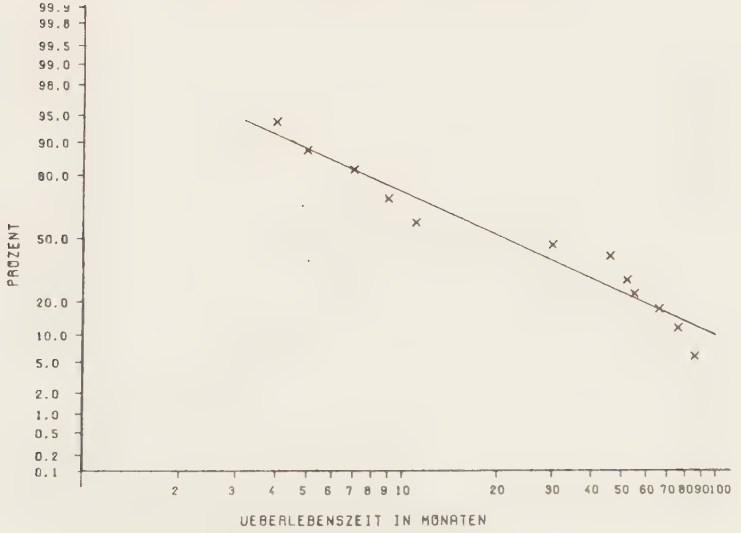


Abb. 8 : EPIPHARYNXMALIGNOME

KLASSIFIKATION : SARKOME

Der Konfidenzbereich ist in Abb. 12 eingezeichnet.

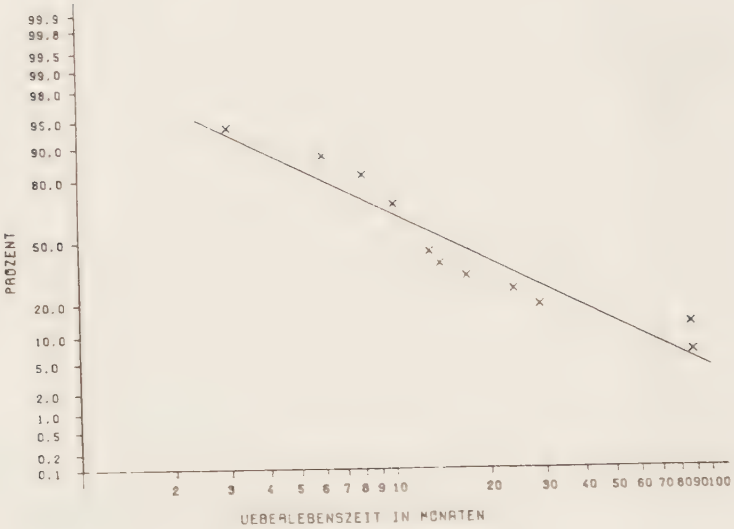


Abb. 9 : EPIPHARYNXCARCINOME

KLASSIFIKATION : PLATTENEPITHEL

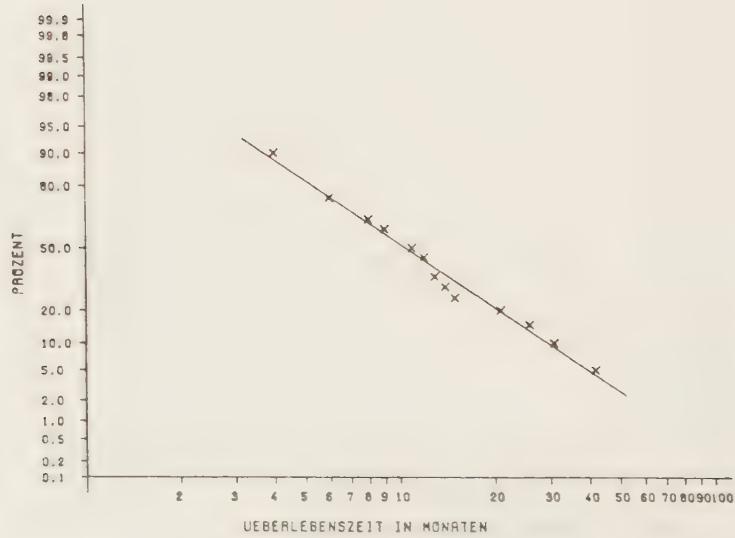


Abb. 1o : EPIPHARYNXCARCINOME

KLASSIFIKATION : UNDIFFERENZIERT

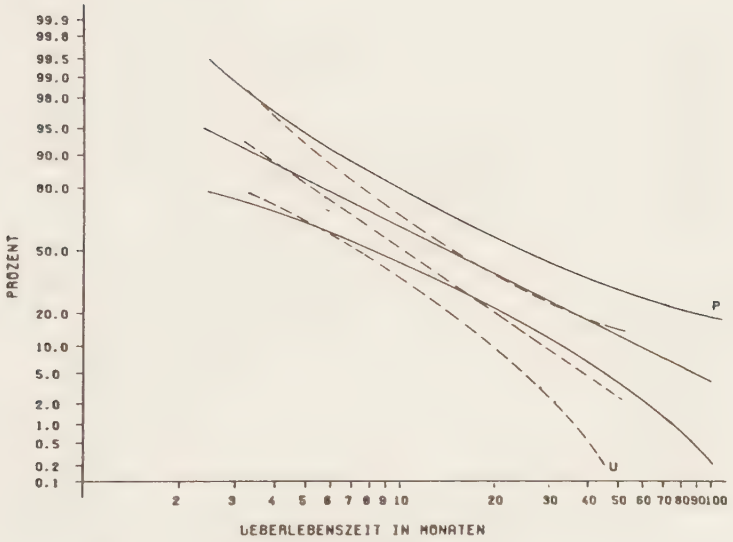


Abb. 11 : EPIPHARYNXCARCINOME

VERGLEICH : PLATTENEPITHEL / UNDIFF.

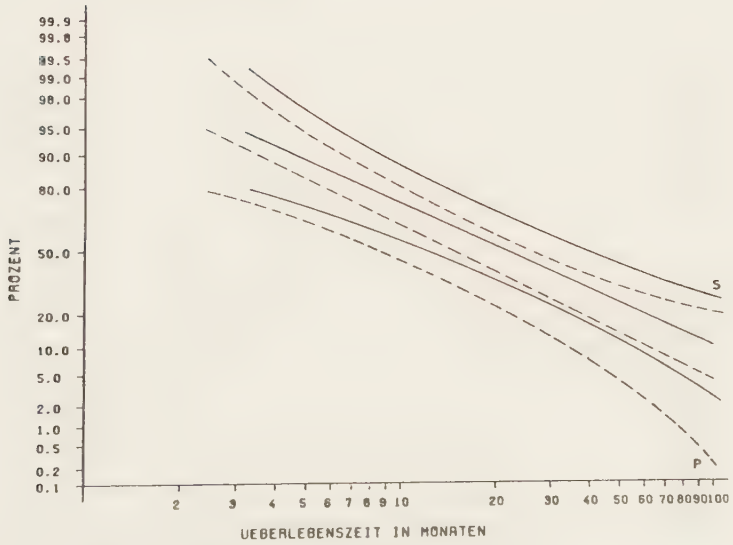


Abb. 12 : EPIPHARYNXMALIGNOME

VERGLEICH : PLATTENEPITHEL / SARKOME

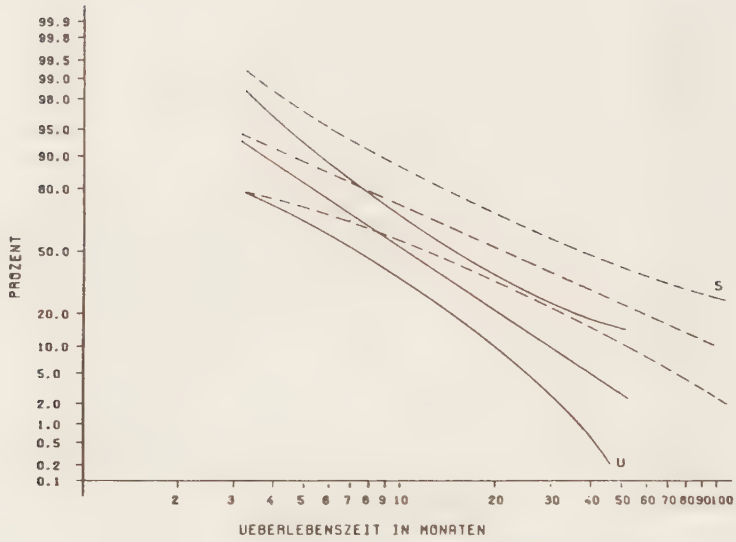


Abb. 13 : EPIPHARYNXMALIGNOME
VERGLEICH : UNDIFFERENZIERT / SARKOME

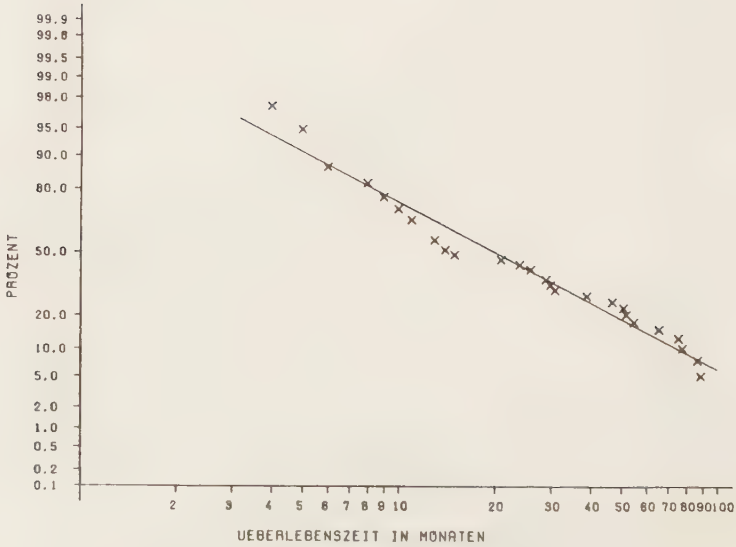


Abb. 14a : EPIPHARYNXMALIGNOME
GESCHLECHT MÄNNLICH

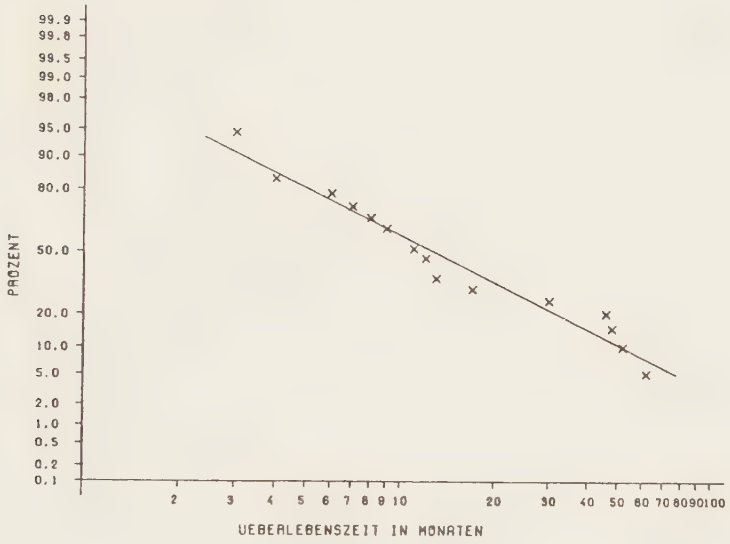


Abb. 14b : EPIPHARYNXMALIGNOME
GESCHLECHT WEIBLICH

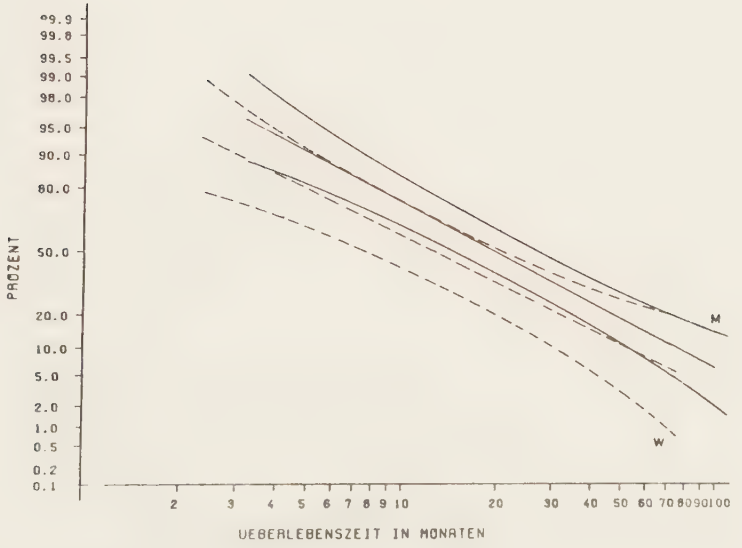


Abb. 14c : EPIPHARYNXMALIGNOME
VERGLEICH : MÄNNLICH / WEIBLICH

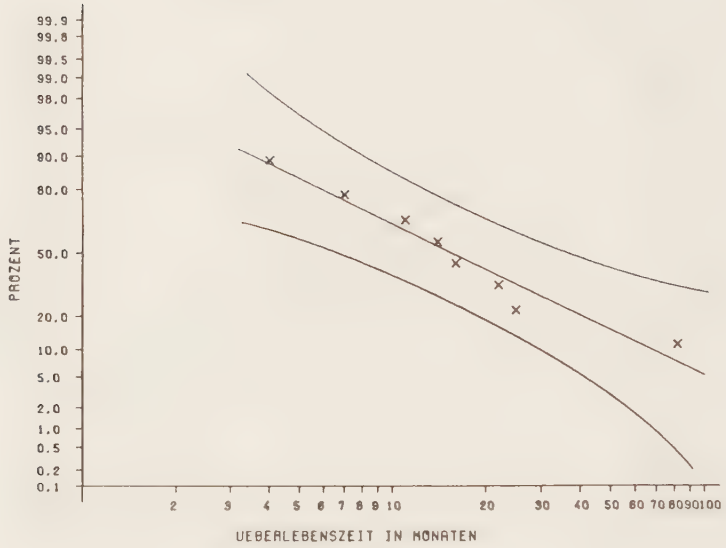


Abb. 15 : EPIPHARYNXMALIGNOME

KONVENTIONELLE BESTRAHLUNG

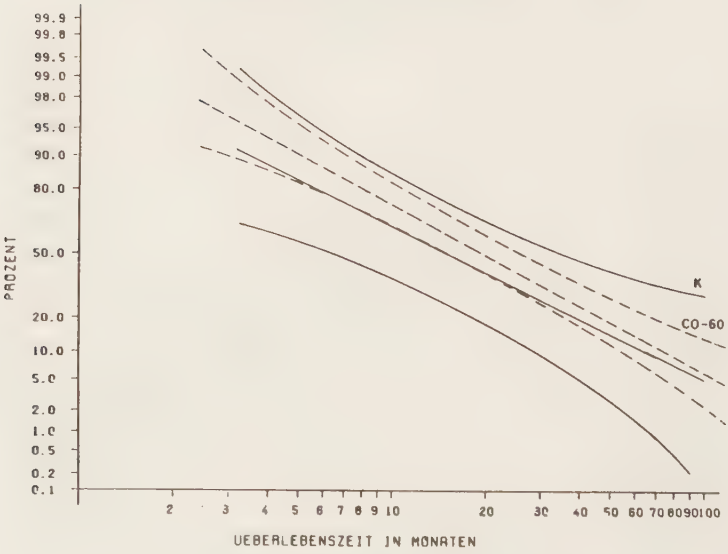


Abb. 16 : EPIPHARYNXMALIGNOME

VERGLEICH : KONV. / CO-60-BESTRAHLUNG

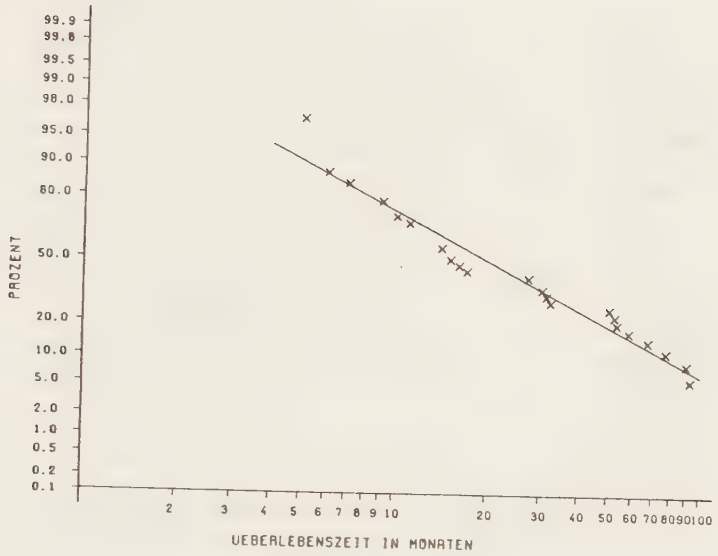


Abb. 17a : CO-60-BESTRAHLUNG

GESCHLECHT MÄNNLICH

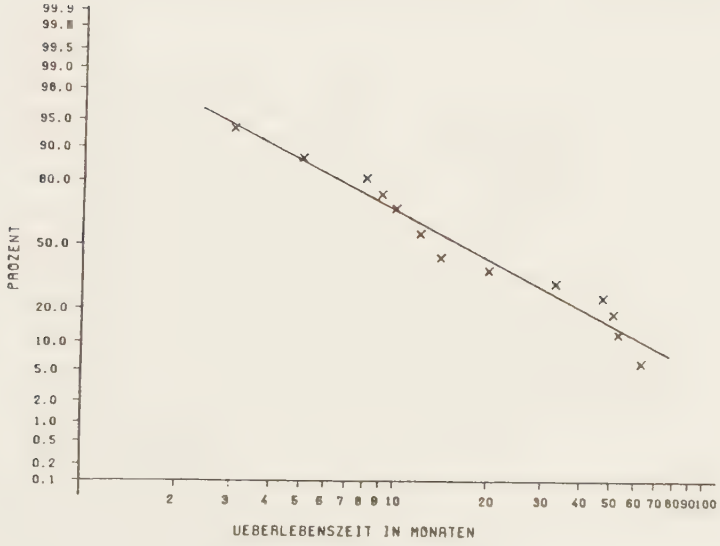


Abb. 17b : CO-60-BESTRAHLUNG

GESCHLECHT WEIBLICH

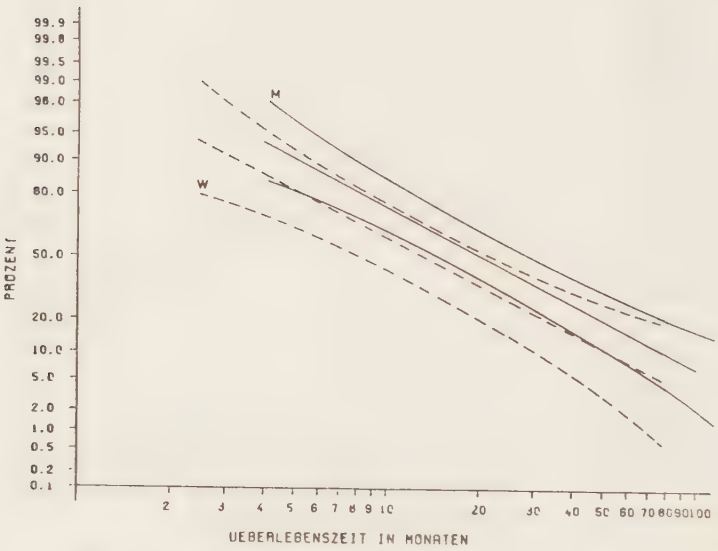


Abb. 17c : EPIPHARYNXMALIGNOME

CO-60-BESTRAHLUNG

VERGLEICH : MÄNNLICH / WEIBLICH

V. ZUSAMMENFASSUNG

Betrachtet man im speziellen Teil die Tabellen und die dazugehörigen Abbildungen, ergibt sich statistisch ein signifikanter Unterschied in den Behandlungsverläufen der undifferenzierten Epipharynxcarcinome und der Sarkome.

Weitere Ergebnisse sind:

Bei der statistischen Auswertung des Marburger Krankengutes wiesen die Behandlungsverläufe der undifferenzierten Epipharynxcarcinome und der Sarkome einen zwar geringen (+ o,o11) aber doch signifikanten Unterschied auf.

So haben 5o % der Patienten, unabhängig vom Geschlecht, bei einem undifferenziertem Epipharynxcarcinom mit einer Überlebenszeit von 1o,5 Monaten, die Sarkompatienten mit 21,4 Monaten zu rechnen.

In Abbildung 13 ist bei Vergleich der beiden Überlebenskurven die relativ geringe Überlappung der Konfidenzbereiche zu erkennen, woraus sich auch der positive Signifikanzwert ergibt.

Greift man in den Abbildungen auf der Abszisse bei 6o Monaten den Erwartungswert der 5-Jahresüberlebenszeit ab, so läßt sich erkennen, daß die gemittelten Werte bei den undifferenzierten Epipharynxcarcinomen unter 2 %, bei den Sarkomen bei 2o % liegen. Bezogen auf die Epipharynxmalignompatienten insgesamt ergibt sich eine 5-Jahresüberlebenserwartung, die zwischen 12 und 15 % liegt, wobei kein signifikanter Unterschied zwischen konventioneller und CO-6o-Bestrahlung festzustellen war.

Vergleicht man Männer und Frauen, die mit CO-6o- bestrahlt wurden, geschlechtlich getrennt, so scheinen die Männer (18%) eine höhere 5-Jahreslebenserwartung zu haben als die Frauen (9%), was auch in Tabelle 16 abzulesen ist, wo 5o% der Männer mit 95%-iger Sicherheit 2o,6 Monate, 5o% der Frauen 16,4 Monate überleben werden.
Diese Unterschiede bestehen aber nicht den Signifikanz - Vergleich.
Zieht man die 5-Jahresheilung als Maßstab heran, obwohl dies kein Kriterium für einen endgültigen " Heilungserfolg " darstellt, da bei unserem Patientengut, wie auch bei anderen Autoren, Patienten auch nach 5 Jahren an einem Rezidiv verstarben (25,33), liegen die undifferenzierten Carcinome bezüglich der Prognose am ungünstigsten (unter 2%), gefolgt von den Plattenepithelcarcinomen (1o%); die Sarkome sind mit einer 5-Jahresüberlebenszeit von 2o% am günstigsten zu beurteilen. Dies deckt sich auch mit den Angaben anderer Autoren gut (2,18,27,37,41,56).

VI. LITERATURVERZEICHNIS

1.) ALBRECHT, R.

Geschwülste des Nasenrachens in Hals-Nasen-Ohrenheilkunde; von BERENDES- LINK -ZÖLLNER.
Stuttgart: Georg Thieme Verlag (1964)

2.) ALBRECHT, R.

Die Nasenrachentumoren und ihre Behandlung.
Arch. Ohr.-Nas.-u. Kehlk.-Heilk.
175 (1959) 217 - 221

3.) ALTH,G., KOLBABEK,H., BRENNIG,K., SCHWERT,J.

Bericht über 4o Jahre Strahlentherapie des Epipharynxkarzinomes.
Strahlentherapie 151 5 (1976) 399 - 4o8

4.) ANSFIELD,F.J., RAMIREZ, G., DAVIS, H.L.

Treatment of Advanced Cancer of the Head an Neck.
Cancer, 25 (197o) 78 - 82

5.) ARNDT, J.

Indikationen und Grenzen der Strahlentherapie bösartiger Neubildungen
Stuttgart: Fischer - Verlag (1973)

6.) BERDAL,P., POPPE, E.

Malignant tumours of the nasopharynx.
Preliminary results of treatment with high energy roentgenrays.
9. Intern. Congr. Radiol. 1 (1961) 643 - 646

7.) BOHNDORF, W., KAMSKI, W.

Tumoren des Nasopharynx: Ergebnisse nach Telekobaltherapie.
Strahlentherapie 146 4 (1973) 377 - 383

8.) BONSE, G., LOEWENHEIM ,H.

Zur Telekobalttherapie der Epipharynxgeschwülste
Strahlentherapie 61 (1965) 1o4 - 112

9.) BUELL, P.

The Effect of Migration on the Risk of Nasopharyngeal Cancer among Chinese.
Cancer Research 34 (1974) 1189 - 1191

1o.) CENCI, N., MARGI, M., SIRTORI, S.

Le attuali coniscenze sui tumori maligni des rinofaringe.
Minerva otorinolaring. 9 (1959) 157 - 176

11.) CHAKRAVORTY, R.C., FRAZELL, L.

Nasopharynx cancer (A 2o years review of endresults).
Acta Unio internat. cancr. 16 (196o) 1333 - 1336

12.) CLIFFORD, P.

Carcinogen in the nose and throat Nasopharyngeal Carcinoma in Kenia
Proc. Roy. Soc. Med. 1972, 65, 682 - 686

13.) CLIFFORD, P.

On the Epidemiology of Nasopharyngeal Carcinoma.
Intern. J. Cancer, 5: 278 - 3o9, 197o

14.) DETHÉ, G., GESER, A.

Nasopharyngeal Carcinoma: Recent Studies and Outlook for Viral Etiology.
Cancer Research 34 (1974) 1196 - 12o6.

15.) DU MESNIL DE ROCHEMONT, R.

Lehrbuch der Strahlenheilkunde
Stuttgart: Enke 1958

16.) DURKOVSKY, J., SIMKO, J., SEBOK, Z.

Tumours of the Nasopharynx.
Neoplasma (Bratislava) 21, 4 (1974) 441 - 45o

17.) FITZ-HUGH, G.S., McWALLENBORN, W.

Tumors of the nasopharynx.
Laryngoscope 71 (1964) 457 - 678

18.) FLETCHER, G.H., MILLION, R.R.

Malignant Tumors of the Nasopharynx.
Textbook of radiotherapie. Lea and Febiger
Philadelphia 1966

19.) FLETCHER, G.H. et al.

Comparison of medium voltage and supervoltage
roentgen therapy in the treatment of oropharynx cancers.
American Journal of Roentgenology Vo. 81 (1959)No.3 375 - 4oi

2o.) FLETCHER, G.H.

Textbook of radiotherapie.
Lea and Febiger Philadelphia 1973

21.) FRIEDMAN, M., DENARVAES, F.N., DALY, J.F.

Treatment of Squamous Cell Carcinoma of the Head and
Neck with Combined Methotrexate and Irradiation.
Cancer, 26 (197o) 711 - 721

22.) FRIEDMAN, M. et al.

Supervoltage (2MEV) Rotation Irradiation of Carcinoma
of the Head and Neck.
America Journal of Roentgenology Vol. 81
(1959) No. 3 4o2 - 419

23.) FROMMHOLD, H., GAUWERKY, F.

Zur Strahlenbehandlung der Epipharynxtumoren, I. Mitteilung.
Strahlentherapie 144 5 (1972) 5o9 - 521

24.) GAUWERKY, F., FROMMHOLD, H.

Zur Strahlentherapie der Epipharynxtumoren,
II. Mitteilung.
Strahlentherapie 146 2 (1973) 125 - 139

25.) GEIER, R., HÄMMERLE, G.

Klinischer Erfahrungsbericht über die Behandlung
von Nasenrachenmalignomen im Zeitraum von 196o - 197o.
Mschr. Ohr. Hk., Wien 1o7 8/7 (1973) 359 - 363.

26.) GLANZMANN, CH., ABERLE, H-G., HORST, W.

Ergebnisse der Strahlentherapie von Nasopharynxkarzinomen.
Strahlentherapie 152 4 (1976) 31o - 313

27.) GODTFREDSEN, E.

Ophthalmologie and neurologie Symptoms of malignant
nasopharyngeal tumors.
Acta. oto - laryng. (Stockholm)
Suppl. 59 (1944), 43.

28.) HAMPERL, H.

Lehrbuch der allgem. Pathologie und der path. Anatomie.
Herausgeber: M. EDER und P. GEDIGK
Springer-Verlag Berlin-Heidelberg-New York 1974

29.) HENDERSON, B.E.

Nasopharyngeal Carcinoma: Present Status of Knowledge.
Cancer Research 34 (1974) 1187 - 1188

3o.) HENDERSON, B.E., LOUIE, E. et al.

Antibodies to Herpes Group Viruses in Patients with
Nasopharyngeal and Other Head and Neck Cancers.
Cancer Research 34 (1974) 12o7 - 121o

31.) HO, J.H.R.

Genetic and environments of factors in naso-pharyngeal Carcinoma in recent advances in human tumor virology and immunology.
1st. Int.Symposium of the Princess Takamats Cancer research fund, 275 - 295, Univ. Park Press. Baltimore 1971

32.) KITABATAKE, T., HINATA, H., INAKOSHI, H.

Conformation Radiotherapie for Nasopharyngeal Tumor.
Strahlentherapie 141 3 (1971) 3oo - 3o5

33.) KUP,W., LANGE, D.

Zu den bösartigen Geschwülsten in der HNO-Heilkunde. I. Epipharynxtumoren.
Archiv f. Geschwulstforschung 34 (1969) 62 - 86

34.) KUTTIG, H.

Radiobiologie
Radiotherapie 1 (196o) 43

35.) LAWLEY, M.

Nasopharyngeal carcinoma. An account of the cranial nerve lesions found in 185 cases.
Austr. N.Z.J. Surg. 25 (1956) 17o

36.) LEDERMAN, M.

Cancer of the nasopharynx: Its natural history and treatment.
Charles C. Thomas, Publisher, Springfield 1961

37.) LEDERMAN, M., MOULD, R.F.

Radiation treatment of cancer of the pharynx: with special reference to telecobalt therapy.
Brit. J. Radiol. 41 (1968), 251.

38.) MEYER, J.E., WANG, C.C.

Carcinoma of the Nasopharynx. Factors Influencing Results of Therapy.
Radiology, 1oo (1971) 385 - 388.

39.) MORROW, R.H.

Introduction: Burkitts Lymphoma in Africa.
Cancer Research 34 (1974) 1211 - 1215

4o.) MURPHY, W.T.

Cancer of the Oropharynx, Hypopharynx and Larynx.
Verlag W.B. Saunders Comp. 1967

41.) ORMEROD, F.C.

Bösartige Tumoren des Nasenrachens.
Arch.Ohr.-Nas.-und Kehlk.-Heilkunde
175 (1959) 221

42.) POLLACK, R.S.

Tumor Surgery of the Head and Neck
Verlag S. Karger 1975

43.) POTTER, G.D.

Sclerosis of the Base of the Skull as a Manifestation of Nasopharyngeal Carcinoma.
Radiology, 94 (197o) 35 - 38

44.) PSENNER, L.

Die Tumoren des Nasenrachens.
Handbuch der Medizinischen Radiologie VII/2 Schädel II
1968

45.) SCHREYER,H., KAHR, E.

Strahlentherapeutische Behandlungsergebnisse bei Epipharynx- und Tonsillentumoren.
Strahlentherapie 137, 1 - 8 (1969)

46.) SCHWAB, W.

Erfahrungen bei der Anwendung des T N M - Systems bei Karzinomen im Kopf - Hals - Bereich.
H N O 21 (1973) 321 - 335

47.) SIMONS, M.J., DAY, N.E., WEE, G.B.

Nasopharyngeal Carcinoma: Immunogenetic Studies of Southeast Asian Ethnic Groups with High and Low Risk for the Tumor.
Cancer Research 34 (1974) 1192 - 1195

48.) THOMPSON, R.W., DOGGETT, R.L., BAGSHAW, M.A.

Ten-Year Experience with Linear Accelerator Irradiation of Cancer of the Nasopharynx.
Radiology, 97 (1970) 149 - 155

49.) TROTTER, W.

On certain clinically obscure tumors of the nasopharynx.
Brit. med. Stud. J. 2 (1911) 1057

50.) U.I.C.C.
Cancer of the Nasopharynx, UICC Monograph Series.
Munksgaard Edit., Kopenhagen 1967

51.) U.I.C.C.

Clinical oncology, p. 140
J. Springer, Berlin-Heidelberg-New York (1973)

52.) VAETH, I.M.

Nasopharyngeal malignant tumors: 82 consecutive patients treated in a period of 22 years.
Radiology, 74 (1960) 364.

53.) WANG, C.C., MEYER, J.E.

Radiotherapeutic Management of Carcinoma of the Nasopharynx.
Cancer, 28 (1971) 566 - 570

54.) WEY, W., SCHNÖLLER, K.

Zur Klinik und Therapie der Epipharynxtumoren.
Pract. oto-rhino-laryngicum (Basel) 31 (1969) 116 - 117

55.) ZANGE, J.

Diagn. u. therap. Probleme bei bösart. Geschwülsten des Mundrachens nebst 23-jährigem Ergebnisbericht.
Z. Laryng. Rhinol. 39 (1960) 261 - 279

56.) ZAOUCHE, A., BRUGERE, J., CACHIN, Y.

Le cancer du rhinopharynx - Un cancer peu connu.
Nouvelle Presse Médicale 3 no 1 (1974) 29 - 30

57.) ZUPPINGER, A.

Die heutige Indikationsstellung bei der Behandlung der Mundhöhlen-,Larynx-und Pharynx-Tumoren.
Strahlentherapie 95 (1954) 161

Meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. med. F. Heß, danke ich für die freundliche Überlassung des Themas und das geduldige Interesse an meiner Arbeit.
Für die Ratschläge bei der Durchführung der Arbeit,bedanke ich mich bei Herrn Dr. med. Buchelt und Herrn Koop, insbesondere gilt mein Dank Herrn Studienrat H. Seidel, der mir den mathematischen Teil näherbrachte.

LEBENSLAUF

Am 2o.o7.1948 wurde ich als Sohn des Kaufmannes Erich Löhr und seiner Gattin Auguste, geb. Dietzel, in Brilon-Wald, geboren.

Von 1955 bis 196o besuchte ich die Volksschule zu Hanau am Main und wechselte dann in die Realschule über. Bedingt durch den Wohnortwechsel meiner Eltern, legte ich die Mittlere Reife in Höchst/Odw. 1966 ab. Anschließend besuchte ich das Max-Planck-Gymnasium zu Groß-Umstadt und ging dort im Juni 1968 nach bestandenem Abitur ab.

Im folgenden Winter kam ich dann zur Bundeswehr und blieb nach der " Großen Sanitätsausbildung " bis zum September 197o im Bundeswehrkrankenhaus zu Gießen, wo ich die meiste Zeit als Krankenpfleger an den Kliniken der Justus-Liebig-Universität abgestellt war. Dort arbeitete ich dann auch nach Beendigung der Bundeswehrzeit bis zum Frühjahr 1971 auf der Infektionsabteilung, der Intensivpflegestation und der Internen Privatstation.

Zum SS 71 bekam ich einen Studienplatz für Humanmedizin an der Philipps-Universität zu Marburg.

Nach der ärztlichen Vorprüfung im März 1973, schloß ich das Studium im WS 76/77 mit bestandenem Staatsexamen ab.

Von April bis Dezember 1977 war ich als Medizinalassistent am Erbacher Kreiskrankenhaus tätig und beendete diese Zeit im März 1978 am Ernst-Ludwig-Sanatorium in Breuberg/Odw., wo ich noch bis September verbleibe. Ab Oktober 1978 werde ich wieder in das Erbacher Kreiskrankenhaus zurückkehren, um auf der Inneren Abteilung unter der Leitung von Herrn Dr. Kopp einen Teil meiner internistisch orientierten Laufbahn zu absolvieren.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren und Dozenten:

Amon, Petry, Richter, Dimroth, Siefert, Hein, Wehrmeyer, Koecke, Schmidt, Walcher, Aurich, Rohen, Aziz, Braasch, Karlson, Schneider, Heusel, Haberich, Hort, Schmid, Riecken, Hardewig, Havemann, Pots, Daume, Rodek, Hamelmann, Siegert, Mannheim, Doss, Bürger, Martini, Linneweh, Dittrich, Willenbockel, Buchholz, Seidel, Maroske, Straub, Welge-Lüßen, Frenzel, Huch, Siemer, Graul, Heß, Toenes, Langer, Busch, Claus, Eschenbach, Ganz, Hering, Büsing, Karl, Koransky, Friedrich, Eissner, Kleinsasser, Hilgermann, Hildebrandt, Exner, Hamm, Ihm, Vogler und Kaiser.